

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΥ

ΒΡΑΧΥΠΡΟΘΕΣΜΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΕΝΕΡΓΗΤΙΚΟΥ ΚΑΙ ΠΑΘΗΤΙΚΟΥ
ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ ΣΥΜΒΑΤΙΚΟΥ ΚΑΙ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΟΥ ΤΣΙΓΑΡΟΥ ΣΤΙΣ
ΑΝΘΡΩΠΙΝΕΣ ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ

της

Παρασκευής Τσιρέβελου

Επιβλέπων Καθηγητής
Αθανάσιος Τζιαμούρτας Αν. Καθηγητής
ΤΕΦΑΑ, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Μεταπτυχιακή Διατριβή που υποβάλλεται στο καθηγητικό σώμα για τη μερική
εκπλήρωση των υποχρεώσεων απόκτησης του μεταπτυχιακού τίτλου του
Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Άσκηση και Υγεία» του Τμήματος
Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

2014

© Copyright 2014

Παρασκευής Τσιρέβελου

ALL RIGHTS RESERVED

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Μελετήθηκαν οι άμεσες επιπτώσεις ενεργητικού και παθητικού καπνίσματος ΣΤ και ΗΤ στις ανθρώπινες κυτταροκίνες.

Συμμετείχαν 15 καπνιστές (≥ 15 τσιγάρα/ημέρα, επτά γυναίκες και οκτώ άνδρες) και 15 μη καπνιστές (επτά γυναίκες και οκτώ άνδρες) οι οποίοι πραγματοποίησαν τρεις δοκιμές με διαλείμματα 5 – 7 ημερών ανάμεσα σε κάθε δοκιμή. Οι καπνιστές υπεβλήθησαν σε δοκιμασία ελέγχου, σε δοκιμασία ενεργητικού καπνίσματος ΣΤ και σε δοκιμασία ενεργητικού καπνίσματος ΗΤ. Οι μη καπνιστές υπεβλήθησαν επίσης σε δοκιμασία ελέγχου, σε δοκιμασία παθητικού καπνίσματος ΣΤ και σε δοκιμασία παθητικού καπνίσματος ΗΤ.

Μετρήθηκαν τα επίπεδα των εξής κυτταροκινών στον ορό των συμμετεχόντων: IL-1α, 1β, 2, 4, 6, 8, και 10, VEGF, TNF-α, MCP-1, και EGF. Το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε στο $p < 0.05$.

Στους καπνιστές δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές μεταβολές στο χρόνο (δηλαδή, πριν, αμέσως μετά και μία ώρα μετά το ενεργητικό κάπνισμα) στην κατάσταση Ελέγχου και την κατάσταση Ηλεκτρονικού Τσιγάρου σε κανένα από τους παράγοντες που εξετάστηκαν, ενώ παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση των παραγόντων IL-2 και EGF μια ώρα μετά το κάπνισμα στην κατάσταση Κανονικού Τσιγάρου. Στους μη καπνιστές, επίσης, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές μεταβολές στο χρόνο στην κατάσταση Ελέγχου και την κατάσταση Ηλεκτρονικού Τσιγάρου σε κανένα από τους παράγοντες που εξετάστηκαν, ενώ παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση του παράγοντα EGF μια ώρα μετά το κάπνισμα στην κατάσταση Κανονικού Τσιγάρου.

Συμπερασματικά λοιπόν και σύμφωνα με τα παραπάνω το ενεργητικό κάπνισμα ΣΤ προκάλεσε αύξηση των επιπέδων IL-2 και EGF στον ορό των καπνιστών ενώ το ενεργητικό κάπνισμα ΗΤ δεν προκάλεσε καμία μεταβολή στις κυτταροκίνες που μελετήθηκαν. Επίσης, το παθητικό κάπνισμα ΣΤ προκάλεσε αύξηση των επιπέδων EGF στον ορό των μη

καπνιστών, ενώ το παθητικό κάπνισμα HT δεν προκάλεσε καμία μεταβολή. Περαιτέρω έρευνα απαιτείται σχετικά με τις επιδράσεις του HT ώστε να καθοριστεί η ασφάλεια της μακροχρόνιας χρήσης αυτού του προϊόντος.

Λέξεις κλειδιά: electronic cigarette, tobacco cigarette, secondhand smoking, human cytokines.

ABSTRACT

We studied the acute effect of active and passive smoking of conventional and electronic cigarette on human cytokines.

15 smokers (≥ 15 cigarettes/day, seven women and eight men) and 15 never smokers (seven women and eight men) participated by attending 3 trials with a 5-7 days interval each.

Smokers underwent a control session, an active tobacco cigarette (their favourite brand) smoking session and an active e-cigarette smoking session. Never-smokers underwent a control session, a passive tobacco cigarette smoking session and a passive e-cigarette smoking session. The following cytokines were assessed: IL-1 α , 1 β , 2, 4, 6, 8, and 10, VEGF, TNF- α , MCP-1, and EGF. The level of significance was set at $p < 0.05$ to adjust for multiple comparisons.

In smokers there were no statistically significant changes in time (i.e. before, straight after and one hour after active smoking) in control session and active e-cigarette smoking session of the factors that have been assessed. However, there was statistically significant increase of the IL-2 and EGF levels one hour after smoking in the active tobacco cigarette smoking session. In never smokers there were no statistically significant changes of the assessed factors in time either, in control session and in passive e-cigarette smoking session, but there was a significant increase of the EGF factor one hour after smoking in passive tobacco cigarette smoking session.

In conclusion and in light of the above active smoking of conventional cigarette caused an increase of IL-2 and EGF levels whereas active smoking of e-cigarette did not cause any changes in assessed cytokines. Also, passive smoking of tobacco cigarette caused an increase of EGF levels in never smokers whereas passive smoking of e-cigarette did not cause any changes. Further research investigating the effects of e-cigarettes must be conducted in order to conclusively determine the safety of this product.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	3
ABSTRACT.....	5
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ.....	6
ΛΙΣΤΑ ΠΙΝΑΚΩΝ.....	8
ΛΙΣΤΑ ΣΧΕΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ.....	9
ΛΙΣΤΑ ΣΥΝΤΜΗΣΕΩΝ.....	10
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1	
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	12
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2	
ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ.....	18
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3	
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	44
ΔΕΙΓΜΑ.....	44
ΟΡΓΑΝΑ ΜΕΤΡΗΣΗΣ.....	44
ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΜΕΤΡΗΣΗΣ.....	45
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	46
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4	
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	47

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	53
---------------	----

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ.....	56
---------------------------------	----

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	58
-------------------	----

ΛΙΣΤΑ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1. Κύρια συστατικά της σωματιδιακής ύλης του καπνού κεντρικής ροής άφιλτρου τσιγάρου (εκτός από τους PAHs).....	18
Πίνακας 2. Καρκινογόνες ουσίες σε μορφή σωματιδίων.....	19
Πίνακας 3. Κύρια συστατικά της αέριας φάσης του καπνού κεντρικής ροής άφιλτρου τσιγάρου.....	20
Πίνακας 4. Ανάλυση στο πρώτο δείγμα των 38 ml του ατμού του HT.....	35
Πίνακας 5. NOBACCO MLB-NONE.....	37
Πίνακας 6. NOBACCO MLB-MED.....	37
Πίνακας 7. NOBACCO MLB-CHO.....	38

ΛΙΣΤΑ ΣΧΕΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ

Σχεδιάγραμμα 1. Οι συγκεντρώσεις (μέσος όρος \pm τυπική απόκλιση) της IL-2 πριν, αμέσως μετά και μία ώρα μετά το ενεργητικό κάπνισμα στις καταστάσεις Ελέγχου (CON), ΣΤ (TOB), και HT (eCIG) στους καπνιστές.....	48
Σχεδιάγραμμα 2. Οι συγκεντρώσεις (μέσος όρος \pm τυπική απόκλιση) της IL-8 πριν, αμέσως μετά και μία ώρα μετά το ενεργητικό κάπνισμα στις καταστάσεις Ελέγχου (CON), ΣΤ (TOB), και HT (eCIG) στους καπνιστές.....	49
Σχεδιάγραμμα 3. Οι συγκεντρώσεις (μέσος όρος \pm τυπική απόκλιση) του EGF πριν, αμέσως μετά και μία ώρα μετά το ενεργητικό κάπνισμα στις καταστάσεις Ελέγχου (CON), ΣΤ (TOB), και HT (eCIG) στους καπνιστές.....	50
Σχεδιάγραμμα 4. Οι συγκεντρώσεις (μέσος όρος \pm τυπική απόκλιση) του VEGF πριν, αμέσως μετά και μία ώρα μετά το ενεργητικό κάπνισμα στις καταστάσεις Ελέγχου (CON), ΣΤ (TOB), και HT (eCIG) στους καπνιστές.....	52
Σχεδιάγραμμα 5. Οι συγκεντρώσεις (μέσος όρος \pm τυπική απόκλιση) της IL-2 πριν, αμέσως μετά και μία ώρα μετά το παθητικό κάπνισμα στις καταστάσεις Ελέγχου (CON), ΣΤ (TOB), και HT (eCIG) στους μη καπνιστές.....	52
Σχεδιάγραμμα 6. Οι συγκεντρώσεις (μέσος όρος \pm τυπική απόκλιση) της IL-8 πριν, αμέσως μετά και μία ώρα μετά το παθητικό κάπνισμα στις καταστάσεις Ελέγχου (CON), ΣΤ (TOB), και HT (eCIG) στους μη καπνιστές.....	53
Σχεδιάγραμμα 7. Οι συγκεντρώσεις (μέσος όρος \pm τυπική απόκλιση) του EGF πριν, αμέσως μετά και μία ώρα μετά το παθητικό κάπνισμα στις καταστάσεις Ελέγχου (CON), ΣΤ (TOB), και HT (eCIG) στους μη καπνιστές.....	54
Σχεδιάγραμμα 8. Οι συγκεντρώσεις (μέσος όρος \pm τυπική απόκλιση) του VEGF πριν, αμέσως μετά και μία ώρα μετά το παθητικό κάπνισμα στις καταστάσεις Ελέγχου (CON), ΣΤ (TOB), και HT (eCIG) στους μη καπνιστές.....	55

ΛΙΣΤΑ ΣΥΝΤΜΗΣΕΩΝ

ΠΟΥ:	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
ΣΤ:	Συμβατικό Τσιγάρο
ΗΤ:	Ηλεκτρονικό Τσιγάρο
TSNAs:	Χαρακτηριστικές νιτροζαμίνες του καπνού
PAHs:	Πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες
IL-2:	Ιντερλευκίνη-2
IL-4:	Ιντερλευκίνη-4
IL-6:	Ιντερλευκίνη-6
IL-8:	Ιντερλευκίνη-8
IL-10:	Ιντερλευκίνη-10
VEGF:	Αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας
TNF-α:	Παράγοντας νέκρωσης όγκων
IL-1α:	Ιντερλευκίνη-1α
IL-1β:	Ιντερλευκίνη-1β
MCP-1:	Χημειοτακτική πρωτεΐνη-1 των μονοκυττάρων
EGF:	Επιδερμικός αυξητικός παράγοντας
PDGF-α:	Αιμοπεταλιακός αυξητικός παράγοντας των αγγείων-α
PDGF-β:	Αιμοπεταλιακός αυξητικός παράγοντας των αγγείων-β
TGP:	Γλυκοπρωτεΐνη του καπνού (πλούσια σε φενόλη που είναι παρούσα στα φύλλα καπνού και στον καπνό του ΣΤ)
ΧΑΠ:	Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια
BMI:	body mass index
ICAM:	ενδοκυττάριο μόριο προσκόλλησης
VCAM:	αγγειακό κυτταρικό μόριο προσκόλλησης

PAI-1: αναστολέας ενεργοποίησης του πλασμινογόνου-1

MIP-2: φλεγμονώδης πρωτεΐνη των μακροφάγων-2

NO: μονοξείδιο του αζώτου

CO: μονοξείδιο του άνθρακα

O₂: οξυγόνο

CO₂: διοξείδιο του άνθρακα

N: άζωτο

LPS: λιποπολυσακχαρίτες

mRNA: αγγελιοφόρο ριβονουκλεϊκό οξύ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ανακάλυψη της Αμερικής από τον Χριστόφορο Κολόμβο είχε καταστροφικές συνέπειες για τους ιθαγενείς της Αμερικανικής ηπείρου, οι οποίοι όμως πήραν την εκδίκησή τους: το 1942 προσέφεραν στον Κολόμβο αποξηραμένα φύλλα καπνού, ως ένδειξη φιλίας και τα επόμενα έτη Ισπανοί, Πορτογάλοι και άλλοι Ευρωπαίοι εξερευνητές διέδωσαν τη συνήθεια του καπνίσματος καπνού σε όλες τις χώρες του κόσμου (Dunhill, 1981).

Το κάπνισμα επομένως είναι η πρακτική της εισπνοής καπνού προερχόμενου από την καύση φύλλων του φυτού καπνός. Η καύση γίνεται συνήθως σε τσιγάρο, πίπα, πούρο ή με άλλο τρόπο. Το κάπνισμα του τσιγάρου είναι η πιο διαδεδομένη μορφή κατανάλωσης του καπνού.

Το τσιγάρο αποτελείται από μικρά κομμάτια επεξεργασμένου καπνού τυλιγμένα σε χαρτί. Έχει κυλινδρικό σχήμα, με μήκος περίπου 120 εκατοστά και διάμετρο 10 χιλιοστά και μπορεί να έχει στο ένα του άκρο επιστόμιο με φίλτρο. Κατά τη χρήση του το άφιλτρο άκρο του τσιγάρου αναφλέγεται, καθώς το άκρο με το φίλτρο τοποθετείται στο στόμα του καπνιστή, από όπου εισπνέεται περιστασιακά ο καπνός που παράγεται.

Τη δεκαετία του 1920, Γερμανοί επιστήμονες ανακάλυψαν ότι το κάπνισμα έχει βλαβερές επιπτώσεις στην ανθρώπινη υγεία, αλλά η παγκόσμια επιστημονική κοινότητα αναγνώρισε το πρόβλημα σταδιακά, μετά το 1950. Έκτοτε επιδημιολογικές μελέτες παρέχουν αναλυτική εκτίμηση του κινδύνου που αντιμετωπίζουν οι καπνιστές που καπνίζουν καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής τους, ενώ εργαστηριακές έρευνες αποκαλύπτουν πώς το κάπνισμα προκαλεί ασθένειες σε μοριακό και κυτταρικό επίπεδο (Surgeon General, 2010). Στην αναφορά των Surgeon General (2004) σχετικά με τις συνέπειες του ενεργητικού καπνίσματος στην υγεία προέκυψε το συμπέρασμα ότι το κάπνισμα βλάπτει σχεδόν κάθε όργανο του σώματος, προκαλώντας πολλές ασθένειες και μειώνοντας την υγεία των καπνιστών γενικά. Η

λίστα των παθήσεων που προκαλούνται από το κάπνισμα είναι εκτεταμένη και περιλαμβάνει την οξεία μυελογενή λευχαιμία, τον καρκίνο του πνεύμονα, του λάρυγγα, της στοματικής κοιλότητας και του φάρυγγα, τον καρκίνο του οισοφάγου, του παγκρέατος, της ουροδόχου κύστης και του νεφρού, τον καρκίνο του τράχηλου της μήτρας, του ενδομητρίου, του στομάχου, του προστάτη, του εγκεφάλου των ενηλίκων και του μαστού, τα καρδιαγγειακά νοσήματα (αθηρωμάτωση, στεφανιαία νόσο, ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής, αγγειακές εγκεφαλικές παθήσεις), τις αναπνευστικές παθήσεις (χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, άσθμα), τον καταρράκτη, την περιοδοντίτιδα. Επίσης, το κάπνισμα ευθύνεται για τη μειωμένη γονιμότητα στις γυναίκες και τη δυσχερή έκβαση της εγκυμοσύνης, καθώς και για το σύνδρομο αιφνίδιου θανάτου στα βρέφη. Από το 1965 έως το 1999, σύμφωνα με την ίδια αναφορά, υπολογίζεται ότι το κάπνισμα, έχει προκαλέσει συνολικά 11 900 000 πρόωρους θανάτους από τους οποίους οι 4 100 000 θάνατοι οφείλονται σε καρκίνο, 5 500 000 σε καρδιαγγειακά νοσήματα, 2 100 000 σε αναπνευστικές παθήσεις και 94 000 ήταν βρεφικοί θάνατοι.

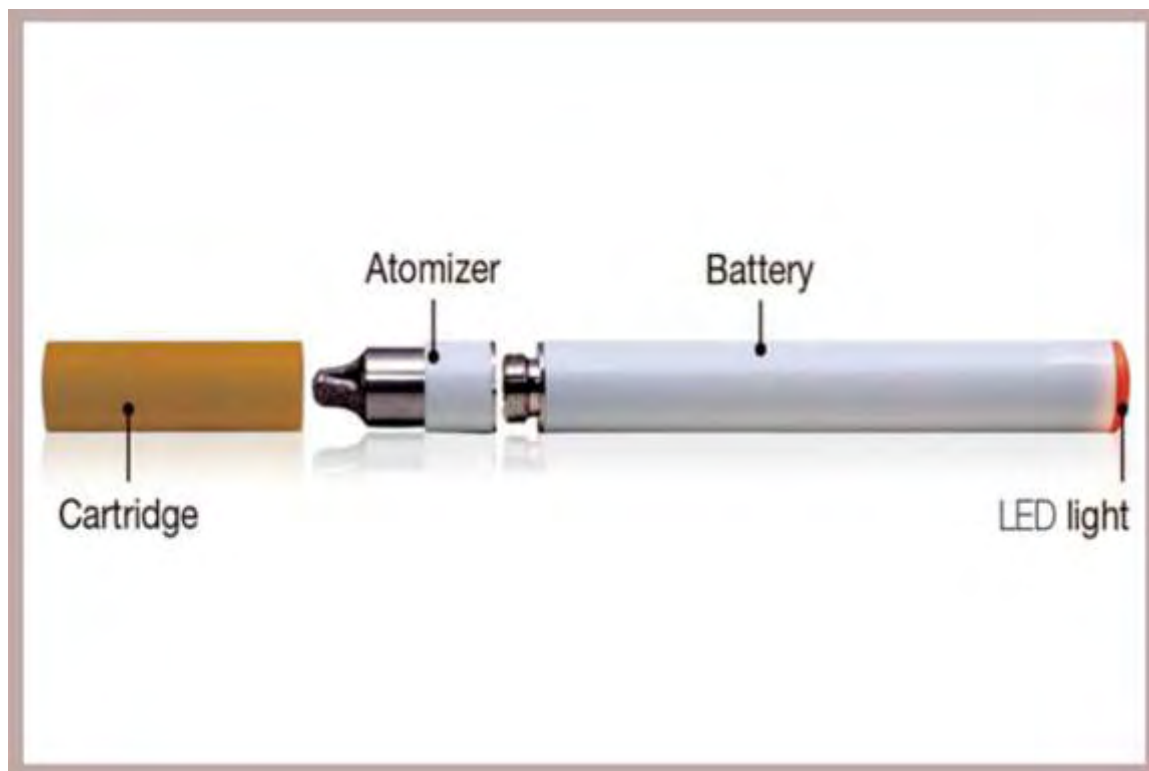
Μέχρι πρόσφατα θεωρούνταν ότι οι βλαπτικές συνέπειες του καπνού αφορούσαν μόνο τους ενεργητικώς καπνίζοντες. Ωστόσο, οι επιστημονικές έρευνες που έγιναν σε άτομα που είχαν παθητική έκθεση στον καπνό τσιγάρων ανέτρεψαν σταδιακά αυτή την αντίληψη. Σύμφωνα με τον ΠΟΥ ο καπνός του παθητικού καπνίσματος σχηματίζεται από τον καπνό κεντρικής ροής που εκπνέεται από τον καπνιστή και από τον καπνό περιφερικής ροής που εξέρχεται από την άκρη του τσιγάρου μεταξύ δύο εισπνοών. Το παθητικό κάπνισμα, σύμφωνα με την αναφορά του ΠΟΥ (2010), ευθύνεται για την εμφάνιση αρκετών παθήσεων μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονται οι λοιμώξεις του κατωτέρου αναπνευστικού και το άσθμα σε ενήλικες και παιδιά, η μέση ωτίτιδα στα παιδιά, ο καρκίνος του πνεύμονα και η ισχαιμική νόσος του μυοκαρδίου στους ενήλικες. Επίσης, στην ίδια αναφορά υπολογίζεται ότι το 2004 το παθητικό κάπνισμα προκάλεσε 603 000 πρόωρους θανάτους παγκοσμίως.

Αν και είναι αρκετά καλά μελετημένες και τεκμηριωμένες οι βλαπτικές επιδράσεις του καπνίσματος, ενεργητικού και παθητικού, στα διάφορα συστήματα και επιμέρους όργανα του ανθρώπου και ιδιαίτερα, στο αναπνευστικό και καρδιαγγειακό, ωστόσο, δεν είναι ευρέως γνωστές οι επιπτώσεις του καπνίσματος, στις ανθρώπινες κυτταροκίνες. Πολλές μελέτες που δημοσιεύθηκαν μέχρι σήμερα έχουν δείξει ότι το κάπνισμα μπορεί να επηρεάσει την παραγωγή των κυτταροκινών, αυξάνοντας τα επίπεδα των IL-1 β , IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, MCP-1, TNF- α και VEGF στο πλάσμα ενεργητικών και παθητικών καπνιστών.

Εκτός από το ΣΤ, τα τελευταία χρόνια έκανε την εμφάνισή του στην παγκόσμια αγορά ένα νέο προϊόν διανομής νικοτίνης στον ανθρώπινο οργανισμό, το ηλεκτρονικό τσιγάρο. Το HT κατασκευάστηκε και παρουσιάστηκε από μία κινέζικη εταιρεία, τη Ruyan Group (Holdings) Ltd το 2003 και το 2004 η ίδια εταιρεία πήρε την πατέντα της συσκευής στον Καναδά (Hon, 2005). Πρόκειται για μία εναλλακτική μορφή καπνίσματος, που λειτουργεί χωρίς φυσική φλόγα, χωρίς δηλαδή την καύση φύλλων καπνού. Αποτελείται από τον ατμοποιητή, την μπαταρία και το φίλτρο. Εξωτερικά το HT μοιάζει πολύ με το ΣΤ (Εικόνα 1). Ο ατμοποιητής αποτελεί, συνήθως, το μεσαίο τμήμα της συσκευής και είναι υπεύθυνος για τη παραγωγή του ατμού, που προσομοιάζει τον καπνό του ΣΤ. Η μπαταρία βρίσκεται στο τελείωμα της συσκευής, είναι λιθίου, επαναφορτιζόμενη, και δίνει ρεύμα στον ατμοποιητή, ο οποίος θερμαίνεται ώστε να ατμοποιηθεί το υγρό. Ο χώρος στον οποίο είναι αποθηκευμένο το υγρό πριν την ατμοποίησή του ονομάζεται φίλτρο και συνήθως έχει τη μορφή φυσιγγίου. Το υγρό αποτελείται κυρίως από νικοτίνη, γλυκερίνη και προπυλενική γλυκόλη, διατίθεται σε διάφορες γεύσεις (μέντας, φρούτων, σοκολάτας, καφέ κτλ) και περιεκτικότητες νικοτίνης (από 0 mg έως 24 mg) και αντικαθίσταται μετά από κάποιες χρήσεις (Tritchounian, 2010). Τα HT επομένως μπορεί να είναι λιγότερο επικίνδυνα σε σύγκριση με τα ΣΤ, αφού λειτουργούν χωρίς την καύση καπνού και άρα δεν μεταφέρουν τις διάφορες τοξικές ουσίες που υπάρχουν στον καπνό του ΣΤ. Επίσης, έχουν διαφημιστεί και ως συσκευές διακοπής του καπνίσματος,

αφού δίνουν τη δυνατότητα στους χρήστες τους να χρησιμοποιούν φυσιγγία με προοδευτικά μειούμενες δόσεις νικοτίνης (Trtchounian, 2010).

Εικόνα 1. Τα τμήματα του HT.



Ωστόσο, παρά τα παραπάνω ελκυστικά χαρακτηριστικά, ελάχιστες πληροφορίες υπάρχουν σχετικά με τα πλεονεκτήματα και τους κινδύνους των HT. Μέχρι σήμερα έχουν πραγματοποιηθεί τρεις μεγάλες τοξικολογικές αναλύσεις σε διάφορες μάρκες HT σχετικά με την περιεκτικότητα της νικοτίνης και άλλων ουσιών (Laugesen, 2008; Leondiadis, 2009; Westenberger 2009). Τα αποτελέσματα και των τριών τοξικολογικών αναλύσεων είναι παρόμοια και γενικά αναφέρουν ότι τα HT περιέχουν κάποιες τοξικές και καρκινογόνες ουσίες καθώς και κάποια συστατικά που βρίσκονται και στα ΣΤ και επομένως θα πρέπει κανείς να κρατά μία πιο επιφυλακτική στάση ως προς τη χρήση τους (FDA, 2009). Αντίστοιχα περιορισμένα είναι και τα στοιχεία από κλινικές μελέτες, σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του HT, αφού μόλις δύο έχουν πραγματοποιηθεί (Vansickel, 2010; Bullen, 2010). Και οι δύο μελέτες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα HT,

σε αντίθεση με τα ΣΤ, δεν αυξάνουν τα επίπεδα της νικοτίνης στο πλάσμα ή την καρδιακή συχνότητα, ενώ αντίθετα μειώνουν την επιθυμία για κάπνισμα και τα συμπτώματα από τη στέρηση της νικοτίνης.

Από τη μία μεριά λοιπόν έχουμε τον υψηλό αριθμό καπνιστών παγκοσμίως και από την άλλη τα ΗΤ που γίνονται όλο και πιο δημοφιλή στο κοινό και για τα οποία οι γνώσεις μας είναι πολύ περιορισμένες. Είναι ανησυχητικό το γεγονός ότι παρά την υιοθέτηση πιο αυστηρών αντικαπνιστικών εκστρατειών παγκοσμίως, περισσότεροι άνθρωποι καπνίζουν σήμερα από οποιαδήποτε άλλη στιγμή στην ιστορία του ανθρώπου. Υπολογίζεται ότι περισσότεροι από 1 250 000 ενήλικες καπνίζουν στην εποχή μας (Flouris, 2010). Αφετέρου σε μία σχετικά πρόσφατη οδηγία ο ΠΟΥ υπογράμμισε την ανάγκη για περισσότερη έρευνα, προκειμένου να διευκρινιστεί η ποιότητα, ασφάλεια και δραστικότητα των ΗΤ. Επίσης, οι περισσότερες μελέτες που έχουν ασχοληθεί με τις δυσάρεστες συνέπειες του παθητικού καπνίσματος ΣΤ έχουν εξετάσει τις μακροπρόθεσμες επιπτώσεις του, ενώ οι μελέτες που έχουν ερευνήσει τα άμεσα και βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα του παθητικού καπνίσματος είναι περιορισμένες (Flouris, 2009).

Ακόμη πιο περιορισμένες είναι και οι μελέτες που έχουν ασχοληθεί με τις άμεσες επιπτώσεις του καπνίσματος, ενεργητικού και παθητικού, στις κυτταροκίνες. Υπάρχουν ωστόσο, ισχυρές αποδείξεις ότι το ενεργητικό κάπνισμα προκαλεί αλλαγές και στις ανθρώπινες κυτταροκίνες. Πράγματι, έχει βρεθεί ότι το ενεργητικό κάπνισμα προκαλεί αύξηση των επιπέδων των κυτταροκινών TNF- α , IL-6 και IL-8 (Tanni, 2010) και VEGF (Conklin, 2002) στο πλάσμα των καπνιστών.

Δεν ισχύει όμως το ίδιο και για το παθητικό κάπνισμα. Δυστυχώς, οι πληροφορίες που διαθέτουμε σχετικά με τις επιπτώσεις του παθητικού καπνίσματος στις ανθρώπινες κυτταροκίνες δεν είναι πολυάριθμες (Flouris, 2009). Πρόσφατα μελετήθηκαν οι άμεσες επιπτώσεις της έκθεσης σε παθητικό κάπνισμα στις κυτταροκίνες του πλάσματος. Πράγματι

διαπιστώθηκε ότι μία ώρα έκθεσης σε μέτριο παθητικό κάπνισμα προκαλεί αύξηση των επιπέδων των IL-4, IL-5, IL-6, TNF-α και INF-γ, τα οποία παραμένουν αυξημένα και για περίπου τρεις ώρες μετά την έκθεση.

Τέλος θα πρέπει να σημειωθεί ότι δεν υπάρχει ακόμη κλινική μελέτη που να έχει ασχοληθεί με τις συνέπειες του παθητικού καπνίσματος HT.

Σκοπός αυτής της ερευνητικής μελέτης είναι να εξετάσει και να συγκρίνει τις βραχυπρόθεσμες επιπτώσεις του ενεργητικού και παθητικού καπνίσματος ΣΤ και HT στις ανθρώπινες κυτταροκίνες. Έτσι, θα έχουμε την δυνατότητα να προσφέρουμε επιπλέον στοιχεία σχετικά με ένα θέμα που δεν έχει ευρέως μελετηθεί. Πιστεύουμε ότι οι πληροφορίες και τα συμπεράσματα που θα προκύψουν από τη συγκεκριμένη κλινική μελέτη θα είναι χρήσιμα όχι μόνο στην ιατρική κοινότητα, αλλά και σε εκείνους τους ανθρώπους που ενδιαφέρονται και ασχολούνται με την ατομική και δημόσια υγεία, την πολιτική και την οικονομία. Θεωρούμε ότι η σύγκριση των αποτελεσμάτων που θα προκύψουν από τη μελέτη των βραχυπρόθεσμων επιπτώσεων του ενεργητικού και παθητικού καπνίσματος ΣΤ και HT μπορεί να οδηγήσει σε χρήσιμα συμπεράσματα για την προστασία της δημόσιας υγείας.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

Σύμφωνα με την αναφορά του ΠΟΥ (2011), το κάπνισμα αποτελεί την πρώτη προβλέψιμη αιτία πρόωρου θανάτου παγκοσμίως. Υπολογίζεται ότι έως το 2030 ο αριθμός των πρόωρων θανάτων θα φτάσει τα 8 εκατομμύρια το χρόνο παγκοσμίως με το 80% αυτών να προέρχονται από χώρες με χαμηλά ή μέτρια εισοδήματα (WHO, 2011).

2. 1 Χημική ανάλυση του καπνού του τσιγάρου

Ο καπνός του τσιγάρου αποτελεί ένα πολύπλοκο, χημικό μίγμα μη ειδικών προϊόντων που παράγονται κατά την καύση της οργανικής ύλης (όπως η ακεταλδεΐδη και η φορμαλδεΐδη), χημικών ουσιών χαρακτηριστικών της καύσης του καπνού και άλλων συστατικών του τσιγάρου (όπως οι χαρακτηριστικές νιτροζαμίνες του καπνού). Έχει υπολογιστεί ότι στον καπνό του τσιγάρου περιλαμβάνονται πάνω από 4 000 χημικές ουσίες και μόνο για 100 από αυτές υπάρχει ικανοποιητικός αριθμός τοξικολογικών πληροφοριών. Έχει, επίσης, διαπιστωθεί ότι ο καπνός του τσιγάρου αποτελείται από συστατικά που βρίσκονται στην αέρια φάση (60%) και από συστατικά που βρίσκονται στην φάση των σωματιδίων (Πίνακες 1, 2 και 3). Στην αέρια φάση βρίσκονται οι ουσίες άζωτο (N_2), οξυγόνο (O_2), διοξείδιο του άνθρακα (CO_2), μονοξείδιο του άνθρακα (CO), ακεταλδεΐδη, μεθάνιο, υδροκυάνιο (HCN), νιτρικό οξύ, ακετόνη, ακρολεΐνη, αμμωνία, μεθανόλη, υδρόθειο (H_2S), υδρογονάνθρακες, νιτροζαμίνες αέριας φάσης και καρβονυλικές ενώσεις (Borgerding, 2005).

Πίνακας 1. Κύρια συστατικά της σωματιδιακής ύλης του καπνού κεντρικής ροής άφιλτρου τσιγάρου (εκτός από τους PAHs).

Compound	μg/Cig.	Compound	μg/Cig.
Nicotine	100-3000	Scopoletin	15-30
Nornicotine	5-150	Other Polyphenols	

Anatabine	5-15	Cyclotenes	40-70
Anabasine	5-12	Quinones	0.5
Other tobacco alkaloids		Solanesol	600-1000
Bipyridils	10-30	Neophytadienes	200-350
n-Hentriacontane	100	Limonene	30-60
Total non-volatile HC	300-400	Other Terpenes	
Naphthalene	2-4	Palmitic Acid	100-150
Naphthalenes	3-6	Stearic Acid	50-75
Phenanthrene	0.2-0.4	Oleic Acid	40-110
Anthracenes	0.05-0.1	Linoleic Acid	150-250
Fluorenes	0.6-1.0	Linolenic Acid	150-250
Pyrenes	0.3-0.5	Lactic Acid	60-80
Fluoranthenes	0.3-0.45	Indole	10-15
Carcinogen PAH	0.1-0.25	Skatole	12-16
Phenol	80-160	Other Indoles	
Other Phenols	60-180	Quinolines	2-4
Catechol	200-400	Other aza-arenes	
Other Catechols	100-200	Benzofuranes	200-300
Other Dihydroxybenzenes	200-400		

Πίνακας 2. Καρκινογόνες ουσίες σε μορφή σωματιδίων.

<i>PAHs</i>	<i>N-Nitrosamines</i>
Benz[a]anthracene	N-Nitrosodimethylamine
Benzo[b]fluoranthene	N-Nitrosoethylmethylamine
Benzo[j]fluoranthene	N-Nitrosodiethylamine
Benzo[k]fluoranthene	N-Nitrosopyrrolidine
Benzo[a]pyrene	N-Nitrosodiethanolamine
Dibenz[a,h]anthracene	N-Nitrosoarcosine

Dibenzo[a,i]pyrene	N-Nitrosornicotine
Dibenzo[a,l]pyrene	4-(Methylnitrosamino)-3-(pyridyl)-1-butanone
Indeno[1,2,3-cd]pyrene	N'-Nitrosoanabasine
5-Methylchrysene	N'-Nitrosamorpholine
<i>Aza-arenes</i>	<i>Aromatic Amines</i>
Quinoline	2-Toluidine
Dibenz[a,h]acridine	2-Naphthylamine
Dibenz[a,j]acridine	4-Aminobiphenyl
7H-Dibenzo[c,g]-carbazole	

Πίνακας 3. Κύρια συστατικά της αέριας φάσης του καπνού κεντρικής ροής άφιλτρου τσιγάρου.

Compound	Concentration/Cigarette (% of total effluent)	Compound	Concentration/Cigarette (% of total effluent)
Nitrogen	280-120 mg (56-64 %)	Methyl- formate	20-30 µg
Oxygen	50-70 mg (11-14 %)	Other volatile Acids	5-10 µg
Carbon Dioxide	45-65 mg (9-13 %)	Formaldehyde	20-100 µg
Carbon Monoxide	14-23 mg (2-5 %)	Acetaldehyde	400-1400 µg
Water	7-12 mg (1.5–2.5 %)	Acrolein	60-140 µg
Argon	5 mg (1 %)	Other Volatile Aldehydes	80-140 µg
Hydrogen	0.5-1.0 mg	Acetone	100-650 µg
Ammonia	10-130 µg	10-130 µg	50-100 µg
Nitrogen Oxides NO _x	100-680 µg	Methanol	80-100 µg
Hydrogen	400-500 µg	Other Volatile	10-30 µg

Cyanide		Alcohols	
Hydrogen Sulfide	20-90 µg	Acetonitrile	100-150 µg
Methane	1.0-2.0 mg	Other Volatile Nitriles	50-80 µg
Other volatile Alkanes	1.0-1.6 mg	Furan	20-40 µg
Volatile Alkenes	0.4-0.5 mg	Other Volatile Furanes	45-125 µg
Isoprene	0.2-0.4 mg	Pyridine	20-200 µg
Butadiene	25-40 µg	Picolines	15-80 µg
Acetylene	20-35 µg	3-Vinylpyridine	7-30 µg
Benzene	6-70 µg	Other volatile Pyridines	20-60 µg
Toluene	5-90 µg	Pyrrole	0.1-10 µg
Styrene	10 µg	Pyrrolidine	10-18 µg
Other aromatic hydrocarbons	15-35 µg	N-Methylpyrrolidine	2.0-3.0 µg
Formic Acid	200-600 µg	Volatile Pyrazines	3.0-8.0 µg
Acetic Acid	300-1700 µg	Methylamine	4-10 µg
Propionic Acid	100-300 µg	Other aliphatic Amines	3-10 µg

Στα συστατικά που βρίσκονται σε μορφή σωματιδίων περιλαμβάνονται τα καρβοξυλικά οξέα, οι φενόλες, το νερό, οι ενυδατικές ουσίες, η νικοτίνη, τα τερπενοειδή, τα κεριά παραφίνης, οι χαρακτηριστικές νιτροζαμίνες του καπνού (TSNAs), οι πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες (PAHs) και οι κατεχόλες (Surgeon General, 2010). Από τα παραπάνω συστατικά, περίπου 40, είναι γνωστά καρκινογόνα για τον άνθρωπο ή ανήκουν στην ομάδα των πιθανών ή δυνητικών καρκινογόνων (Fowles, 2000).

Ο καπνός του δευτερογενούς καπνίσματος αποτελείται κατά το 15% από τον καπνό που εκπνέεται από τον καπνιστή (καπνός κεντρικής ροής) και κατά το υπόλοιπο 85% από τον καπνό που εξέρχεται από την άκρη του τσιγάρου μεταξύ δύο εισπνοών (καπνός περιφερικής ροής) (Guerin, 1992). Σύμφωνα με τον ΠΟΥ ο καπνός περιφερικής ροής συμβάλλει κατά κύριο λόγο στον σχηματισμό του καπνού του παθητικού καπνίσματος (WHO, 2010). Τα άλλα συστατικά του καπνού του δευτερογενούς καπνίσματος είναι ο εκπνεόμενος καπνός κεντρικής ροής και ο καπνός κεντρικής ροής που αποβάλλεται από το επιστόμιο κατά τις αναρροφήσεις. Παρόμοια χημικά συστατικά έχουν βρεθεί τόσο στον καπνό κεντρικής ροής όσο και στον καπνό περιφερικής ροής. Οι διαφορές στις ποσότητες των συστατικών οφείλονται στις διαφορετικές συνθήκες καύσεις: διαφορετική θερμοκρασία καύσης, διαφορές στο pH και την ταχύτητα του ρεύματος αέρα (CEPA, 2005).

2.2 Καρκινική δραστηριότητα του καπνού του τσιγάρου

Από τα ποικίλα καρκινογόνα που περιέχονται στον καπνό του τσιγάρου, οι PAHs, οι TSNAs, οι αρωματικές αμίνες, το 1,3-βουταδιένιο, το βενζένιο, οι αλδεΐδες και το οξείδιο του αιθυλενίου είναι μεταξύ των πιο σημαντικών, εξαιτίας της καρκινογενετικής τους δυνατότητας και των υψηλών επιπέδων τους στον καπνό του τσιγάρου (Surgeon General, 2010). Οι TSNAs συμβάλλουν στον καρκίνο του πνεύμονα, του λάρυγγα, του οισοφάγου και του παγκρέατος, ενώ οι αρωματικές αμίνες στον καρκίνο της ουροδόχου κύστης (Vineis, 1991). Το βενζένιο μπορεί να παίζει ρόλο στη επαγόμενη λευχαιμία από το κάπνισμα (Melikian, 1993). Θα πρέπει, επίσης, να σημειωθεί ότι τόσο ο καπνός κεντρικής ροής όσο και ο καπνός περιφερικής ροής περιέχουν ανθεκτικές, αντιδρώσες, ελεύθερες ρίζες (Pryor, 1998).

Ο καπνός του τσιγάρου εισάγει και προάγει την ανάπτυξη όγκων και στα ζώα. Σε πειράματα που πραγματοποιήθηκαν σε ποντίκια και κουνέλια, η τοπική εφαρμογή συμπυκνώματος από καπνό τσιγάρου προκάλεσε την ανάπτυξη δερματικών όγκων, καλοηθών ή κακοηθών. Τόσο

ο καπνός κεντρικής ροής όσο και ο καπνός περιφερικής ροής μετά από τοπική εφαρμογή σε ποντίκια προκάλεσαν μία ποικιλία όγκων, με τον καπνό περιφερικής ροής να παρουσιάζει την μεγαλύτερη δραστηριότητα καρκινογένεσης. Σε πειράματα που πραγματοποιήθηκαν σε ποντικούς, βρέθηκε ότι ο καπνός περιφερικής ροής προκάλεσε μία δοσο-εξαρτώμενη αύξηση στους όγκους του πνεύμονα στα ποντίκια, μετά από εμφύτευση του καπνού στους πνεύμονές τους (IARC, 2004) .

2.3 Άμεσες επιπτώσεις του ενεργητικού καπνίσματος ΣΤ στις κυτταροκίνες

Διάφορες μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί σχετικά με τις επιπτώσεις του ενεργητικού καπνίσματος ΣΤ στις κυτταροκίνες. Πιο συγκεκριμένα το 1989 ο Yamaguchi και οι συνεργάτες του παρατήρησαν μείωση της ποσότητας IL-1 που απελευθερώθηκε από τα κυψελιδικά μακροφάγα καπνιστών που είχαν προηγουμένως εκτεθεί σε λιποπολυσακχαρίτες σε σύγκριση με τους μη καπνιστές, υγιείς ή με σαρκοείδωση. Οι λιποπολυσακχαρίτες (LPS) είναι κυρίαρχο, δομικό συστατικό της εξωτερικής μεμβράνης των Gram αρνητικών βακτηριδίων και ένας από τους πιο πιθανούς μικροβιακούς παράγοντες έναρξης της φλεγμονής. Περιέχονται δε σε αρκετά τσιγάρα. Την ίδια χρονιά (1989) ο Brown και οι συνεργάτες του μελέτησαν τα κυψελιδικά μακροφάγα υγιών εθελοντών που ήταν είτε μη καπνιστές, είτε ελαφρείς καπνιστές (<10 πακέτα/χρόνο) ή βαρείς καπνιστές (>10 πακέτα/χρόνο). Παρατήρησαν δε ότι η απελευθέρωση IL-1β από τα κυψελιδικά μακροφάγα, μετά από διέγερση με LPS, ήταν σημαντικά μειωμένη στα άτομα με ιστορικό καπνίσματος σε σύγκριση με τους μη καπνιστές. Στους ελαφρείς καπνιστές η απελευθέρωση της IL-1β μετά από διέγερση των κυψελιδικών μακροφάγων με LPS παρουσίασε ενδιάμεσες τιμές σε σχέση με τους βαρείς καπνιστές, γεγονός που υποδεικνύει την ύπαρξη αθροιστικής επίδρασης του καπνίσματος ΣΤ.

Και ο Soliman με τους συνεργάτες του (1992) μελέτησαν με τη σειρά τους την απελευθέρωση των κυτταροκινών IL-1 και IL-6 μετά από διέγερση των κυψελιδικών μακροφάγων καπνιστών και μη καπνιστών με LPS. Παρατήρησαν ότι η έκκριση IL-1 και IL-6 ήταν σημαντικά μειωμένη στους καπνιστές σε σύγκριση με τους μη καπνιστές. Τα επίπεδα της ενδοκυττάριας IL-1 ήταν υψηλότερα στους καπνιστές ενώ η ενδοκυττάρια IL-6 ήταν σχεδόν μη ανιχνεύσιμη και στις δύο ομάδες. Ο Higashimoto και οι συνεργάτες του (1992) έδειξαν ότι το ενεργητικό κάπνισμα ΣΤ μειώνει την παραγωγή TNF-α από τα κυψελιδικά μακροφάγα, γεγονός που οφείλεται στην άμεση δράση των παραγόντων που βρίσκονται στον καπνό του τσιγάρου. Ο Francus και οι συνεργάτες του (1992) παρατήρησαν ότι τα επίπεδα των IL-1α, IL-1β, PDGF-A και PDGF-B mRNAs ήταν αυξημένα στα κυψελιδικά κύτταρα όλων των δοτών μετά από διέγερση με TGP.

Οι Dubar et al (1993) μελέτησαν τις άμεσες επιπτώσεις του *in vitro* καπνίσματος δύο ΣΤ στην βιωσιμότητα των κυττάρων και στην έκκριση των κυτταροκινών από κυψελιδικά μακροφάγα προερχόμενα από τρωκτικά της οικογένειας Δολιχωτίδαι (guinea pig) και από υγιείς ανθρώπους. Παρατήρησαν ότι η έκθεση σε δύο μόνο τσιγάρα μειώνει σημαντικά την δράση των κυτταροκινών IL-6 και TNF-α και αυξάνει την απελευθέρωση IL-8. Οι Pessina et al (1993) παρατήρησαν ότι μετά από ένα επεισόδιο οξείας έκθεσης σε ενεργητικό κάπνισμα ΣΤ, τα κυψελιδικά μακροφάγα ενεργοποιούν και απελευθερώνουν TNF-α. Πάλι ο Yamaguchi και οι συνεργάτες του (1993) έδειξαν ότι το κάπνισμα προκαλεί μείωση της έκκρισης των κυτταροκινών IL-1, IL-6, IL-8 και TNF-α από τα κυψελιδικά μακροφάγα και αύξηση της έκκρισης TNF-α από τα ίδια κύτταρα ασθενών με σαρκοείδωση. Επίσης, τα κυψελιδικά μακροφάγα καπνιστών που έχουν διεγερθεί με LPS απελευθερώνουν μικρότερες ποσότητες TNF-α από εκείνα των μη καπνιστών, τόσο σε φυσιολογικούς εθελοντές όσο και σε ασθενείς με πνευμονική σαρκοείδωση.

Στη συνέχεια, το 1994 ο Twigg και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι το κάπνισμα μειώνει την έκκριση των προφλεγμονωδών κυτταροκινών, IL-1 και IL-6, ενώ οι Dye et al (1994) παρατήρησαν ότι η έκθεση ανθρώπινων κυψελιδικών κυττάρων σε μία γλυκοπρωτεΐνη πλούσια σε φενόλη, η οποία υπάρχει στον καπνό του ΣΤ, συνδέονταν με αυξημένη σύνθεση των κυτταροκινών IL-1 και IL-6. Ο Sauty με τους συνεργάτες τους (1994) παρατήρησαν ότι τα επίπεδα των κυτταροκινών IL-1β, IL-6 και TNF-α που μετρήθηκαν σε επιπλέοντα μακροφάγα ήταν χαμηλότερα στους καπνιστές από ότι στους μη καπνιστές και πολύ αυξημένα μετά από έκθεση σε LPS. Επίσης την ίδια χρονιά ο Byron με τους συνεργάτες του (1994) έδειξαν ότι το ενεργητικό κάπνισμα ΣΤ συνδέεται με αυξημένα επίπεδα IL-4 στον ορό καπνιστών και με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αλλεργικών συμπτωμάτων.

Αντιστοίχως, ο Kushner και οι συνεργάτες του (1996) παρατήρησαν στατιστικά υψηλότερες συγκεντρώσεις ουδετερόφιλων, μακροφάγων, IL-1β, IL-6, IL-8 και MCP-1 στους καπνιστές σε σύγκριση με τους μη καπνιστές.

Ο Mio και οι συνεργάτες του (1997) διαπίστωσαν ότι η συγκέντρωση της IL-8 ήταν μεγαλύτερη 1) στα δείγματα από τους εγγύς βρόγχους σε σύγκριση με εκείνα που πάρθηκαν από πιο απομακρυσμένους βρόγχους και 2) στο βρογχο-κυψελιδικό υγρό των καπνιστών σε σύγκριση με εκείνο των ατόμων που δεν κάπνισαν ποτέ στη ζωή τους.

Λίγο αργότερα οι Wewers et al (1998) έδειξαν ότι το ενεργητικό κάπνισμα ΣΤ προκαλεί μείωση της παραγωγής TNF-α. Ο Ohta και οι συνεργάτες του (1998) παρατήρησαν ότι η συγκέντρωση IL-8 στο βρογχο-κυψελιδικό υγρό καπνιστών ήταν πολύ υψηλότερη από εκείνη στο βρογχο-κυψελιδικό υγρό μη καπνιστών, ενώ η *in vitro* έκκριση IL-8 ήταν πολύ μεγαλύτερη στους μη καπνιστές. Επιπλέον, τα κυψελιδικά μακροφάγα των καπνιστών παρήγαγαν σημαντικά μικρότερη ποσότητα IL-8 όταν εκτέθηκαν σε LPS από τα αντίστοιχα των μη καπνιστών υπό τις ίδιες συνθήκες.

Οι Mills et al (1999) δεν παρατήρησαν διαφορές στην απελευθέρωση IL-8 και TNF-α σε μη καπνιστές και καπνιστές με φυσιολογική πνευμονική λειτουργία ενώ η απελευθέρωση των παραπάνω ήταν σημαντικά μικρότερη σε ασθενείς με ΧΑΠ. Επίσης, η 20λεπτη έκθεση στον καπνό κεντρικής ροής ΣΤ προκάλεσε σημαντική αύξηση των IL-8 και TNF-α στους μη καπνιστές και στους ασθενείς με ΧΑΠ ενώ δεν προκάλεσε καμία αύξηση στους καπνιστές με φυσιολογική πνευμονική λειτουργία. Ομοίως ο Mikuniya και οι συνεργάτες του (1999) δεν παρατήρησαν διαφορές στις ποσότητες των IL-1β και TNF-α που απελευθερώνονται από μακροφάγα του βρογχο-κυψελιδικού υγρού υγιών καπνιστών και μη που έχουν προηγουμένως διεγερθεί ή όχι με LPS, ενώ ήταν χαρακτηριστική η μείωση των IL-1ra και IL-6 στους υγιείς καπνιστές.

Επίσης, οι Ouyang et al (2000) και Hagiwara et al (2001) δημοσίευσαν ότι το ενεργητικό κάπνισμα περιορίζει την παραγωγή των IL-2 και IFN-γ. Πιο συγκεκριμένα οι πρώτοι παρατήρησαν ότι τα εκχυλίσματα τριών τσιγάρων (υψηλής, μέσης και χαμηλής περιεκτικότητας σε πίσσα) ανέστειλαν σημαντικά την παραγωγή των κυτταροκινών IL-1β, TNF-α, IL-2 και IFN-γ με δοσο-εξαρτώμενο τρόπο, με την IL-2 να είναι η πιο ευαίσθητη και τον TNF-α η πιο ανθεκτική κυτταροκίνη στην επίδραση του καπνού του τσιγάρου. Σε συμφωνία με τα παραπάνω έρχονται και οι μελέτες των Daniele, 1977; Brown, 1989; Yamaguchi, 1989; Soliman, 1992 και Yamaguchi, 1993 κατά τις οποίες το κάπνισμα ΣΤ αναστέλλει τις μιτογόνες απαντήσεις των πνευμονικών λεμφοκυττάρων και την παραγωγή IL-1β, IL-6 και TNF-α από τα κυψελιδικά μακροφάγα. Σε μία άλλη μελέτη πραγματοποιήθηκε σύγκριση των συγκεντρώσεων των TNF-α, IL-6 και IL-8 στο βρογχο-κυψελιδικό υγρό και μέτρηση της ικανότητας των μακροφάγων του βρογχο-κυψελιδικού υγρού να απελευθερώνουν TNF και IL-6 in vitro σε εννέα καπνιστές και σε εννέα μη καπνιστές (McCrea, 1994). Βρέθηκε ότι δύο καπνιστές με τον μεγαλύτερο αριθμό κυττάρων βρογχο-κυψελιδικού υγρού είχαν αυξημένες συγκεντρώσεις IL-8, αλλά δεν υπήρξε διαφορά

στις συγκεντρώσεις IL-8 του βρογχο-κυψελιδικού υγρού μεταξύ των δύο ομάδων. Επίσης, το κυψελιδικό υγρό των καπνιστών περιείχε περισσότερα κύτταρα σε σύγκριση με των μη καπνιστών, αλλά πολύ χαμηλότερες συγκεντρώσεις IL-6. Τα μακροφάγα του βρογχο-κυψελιδικού υγρού των καπνιστών συγκρινόμενα με εκείνα των μη καπνιστών απελευθέρωσαν λιγότερο TNF κατά την δωρη επώαση με LPS. Έχει παλαιότερα δημοσιευτεί ότι τα κυψελιδικά μακροφάγα των καπνιστών εκκρίνουν μειωμένα επίπεδα TNF- α , IL-1 β και IL-6 μετά από διέγερση με LPS. Επίσης, σε μία ακόμη μελέτη παρατηρήθηκε ότι η έκφραση των IL-1 β , TNF- α και IFN- γ στα κυψελιδικά ανοσοποιητικά κύτταρα, με εξαίρεση την IL-8, ήταν σημαντικά μειωμένη στους καπνιστές ασθενείς (Kotani, 2000).

Το 2001 ο Ito και οι συνεργάτες του μέτρησαν την απελευθέρωση IL-1 β stimulated TNF- α και IL-8 και παρατήρησαν ότι αν και η βασική απελευθέρωση TNF- α δεν άλλαξε μεταξύ καπνιστών και μη καπνιστών, η απελευθέρωση IL-1 β stimulated TNF- α ήταν σημαντικά αυξημένη και στις δύο ομάδες, αλλά με μεγαλύτερη αύξηση στους καπνιστές σε σχέση με τους μη καπνιστές.

Επίσης ο Churg και οι συνεργάτες του (2002) παρατήρησαν ότι μετά από δίωρη έκθεση ποντικών στον καπνό ΣΤ υπήρξε αύξηση στην γονιδιακή έκφραση των TNF- α , MIP-2 και MCP-1. Μετά από 6 ώρες τα επίπεδα των γονιδίων για τις κυτταροκίνες TNF- α , MIP-2 και MCP-1 είχαν επιστρέψει στις τιμές ελέγχου και παρέμειναν σε αυτές τις τιμές για 24 ώρες. Παρόμοια είναι η επίδραση του ενεργητικού καπνίσματος στην κυτταροκίνη VEGF. Σύμφωνα με τον Conklin και τους συνεργάτες του (2002) η νικοτίνη και η κοτινίνη προκαλούν αύξηση της έκφρασης του VEGF από τα ενδοθηλιακά κύτταρα σε συγκεντρώσεις αντιπροσωπευτικές εκείνων που παρατηρούνται στους τακτικούς καπνιστές. Ωστόσο προηγούμενες μελέτες σχετικά με τις επιπτώσεις του καπνίσματος στην έκφραση του VEGF είναι αντιφατικές. Μία μελέτη δεν έδειξε διαφορά στα επίπεδα του VEGF στο πλάσμα μεταξύ καπνιστών και μη καπνιστών (Belgore, 2000). Σε μία άλλη μελέτη, όμως, η

πλειοψηφία των ασθενών ελέγχου με ανιχνεύσιμα επίπεδα VEGF στο πλάσμα ήταν καπνιστές. Επιπλέον στην ίδια μελέτη βρέθηκε ότι το κάπνισμα προκαλεί άμεση αύξηση των επιπέδων VEGF στο 22.6% τακτικών καπνιστών (Wasada, 1998). Σε μία άλλη μελέτη οι ασθενείς με πνευμονικό καρκίνο που κάπνιζαν είχαν μεγαλύτερες συγκεντρώσεις VEGF στο πλάσμα τους κατά 33% σε σύγκριση με τους ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα που δεν κάπνιζαν (Takigawa, 1998). Επίσης, μία σχετικά πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η νικοτίνη προκαλεί σημαντική αύξηση των επιπέδων VEGF στον ορό μοντέλου ποντικίου, καθώς επίσης και αύξηση του TNF-α και της αθηροσκλήρωσης (Heeschen, 2001). Επίσης, το επίπεδο του VEGF στους μη καπνιστές εθελοντές ήταν πολύ υψηλό ενώ στους περισσότερους από τους υγιείς καπνιστές οι τιμές του VEGF στο βρογχο-κυψελιδικό υγρό ήταν κάτω από το όριο ανίχνευσης. Τα επίπεδα VEGF στο βρογχο-κυψελιδικό υγρό ασθενών με πνευμονική ίνωση και σαρκοείδωση ήταν σημαντικά χαμηλότερα από εκείνα υγιών καπνιστών. Μεταξύ αυτών των ασθενών, εκείνοι που κάπνιζαν είχαν χαμηλές συγκεντρώσεις VEGF στο βρογχο-κυψελιδικό υγρό (Koyama, 2002).

Συνεχίζοντας ο Garey και οι συνεργάτες του (2004) παρατήρησαν ότι το κάπνισμα ενός τσιγάρου προκαλεί σημαντική μείωση της συγκέντρωσης IL-1β στον εκπνεόμενο υγροποιημένο αέρα καπνιστών. Επίσης, η απελευθέρωση IL-1β από τα κυψελιδικά μακροφάγα, τα οποία είχαν προηγουμένως διεγερθεί με LPS, ήταν σημαντικά μειωμένη σε άτομα με ιστορικό καπνίσματος σε σύγκριση με μη καπνιστές.

Ο Van der Vaart και οι συνεργάτες του (2004) πραγματοποίησαν ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με τις άμεσες επιπτώσεις του ενεργητικού καπνίσματος ΣΤ στο οξειδωτικό στρες και στους μεσολαβητές της φλεγμονής, επικεντρώνοντας την έρευνά τους σε ανθρώπινα, ζωικά και in vitro μοντέλα. Προέκυψε ότι 2 ώρες μετά την εισπνοή καπνού ΣΤ αυξήθηκε η γονιδιακή έκφραση των TNF-α, MIP και MCP-1 στον πνευμονικό ιστό ζώων η οποία επανήλθε σε φυσιολογικά επίπεδα 6 ώρες μετά (Churg, 2002; Wright, 2002 και

Churg, 2003). Επίσης, παρατηρήθηκε αύξηση του TNF- α στον πνευμονικό ιστό μετά από 2, 4 και 24 ώρες ενώ η E-σελεκτίνη αυξήθηκε μετά από 6 και 24 ώρες (Churg, 2003). Όλες οι μελέτες εκτός από μία (Ruznak, 2001) παρουσίασαν αυξημένη απελευθέρωση IL-8 σε ποικίλους τύπους κυττάρων μετά από διαφορετικούς χρόνους έκθεσης σε εκχυλίσματα από τον καπνό ΣΤ (Mio, 1997 και Witherden, 1997). Ακόμη παρατηρήθηκε μείωση της δραστηριότητας της IL-6 των κυψελιδικών μακροφάγων μετά από *in vitro* έκθεση στο κάπνισμα και αύξηση της αποδόμησης της IL-6 στο βρογχο-κυψελιδικό υγρό αρουραίων (Pessina, 1996 και Dubar 1993).). Δεν βρέθηκαν επιπτώσεις από την οξεία έκθεση στον καπνό του τσιγάρου στα επίπεδα της IL-6 στο αίμα (Hockertz, 1994), το οποίο υποδεικνύει ότι η οξεία έκθεση στον καπνό ΣΤ μπορεί να έχει κατασταλτική επίδραση μόνο τοπικά στο βρογχικό δέντρο ή ότι αντισταθμίζεται από την παραγωγή IL-6 από άλλα κύτταρα. Τέλος βρέθηκε ότι στα *in vitro* μοντέλα το κάπνισμα προκάλεσε αύξηση της απελευθέρωσης IL-8 από τα επιθηλιακά και ενδοθηλιακά κύτταρα και μείωση των TNF- α , IFN- γ , LTB₄ και IL-2 (Tardif, 1990; Oyang, 2000, Higashimoto, 1992 και Dubar, 1993).

Η άμεση έκθεση των ανθρώπινων μονοπύρηνων κυττάρων του περιφερικού αίματος σε 1 ml εκχυλίσματος καπνού στην μελέτη του Lambert et al (2005) προκάλεσε αναστολή της παραγωγής των IL-1 β , IL-2, GM-CSF, IL-6, IFN- γ , IL-8 και TNF- α κατά περισσότερο από 99%. Η ακρολεΐνη, επίσης, ανέστειλε την παραγωγή IL-2, TNF- α και GM-CSF, ενώ η IL-8 ήταν πιο ανθεκτική. Η ανασταλτική δράση της ακρολεΐνης στην παραγωγή κάποιων κυτταροκινών (IL-2, IL-4, IFN- γ , GM-CSF και TNF- α) επιβεβαιώθηκε και σε άλλες μελέτες (Becker, 1996; Wewers, 1998, Merimsky, 2004, Kataki, 2002; Hess, 2003; Woolard, 2004 και Wolf, 2004).

Ο Chen και οι συνεργάτες του (2007) παρατήρησαν ότι το κάπνισμα βλάπτει σοβαρά τις λειτουργίες των κυψελιδικών μακροφάγων και των επιθηλιακών κυττάρων του αεραγωγού

και αναστέλλει την οφειλόμενη στους LPS έκφραση των TNF- α , IL-1 β και IL-6. Στο ίδιο συμπέρασμα οδηγήθηκαν και οι Moszcynski, 2001, McCrea, 1994 και Kotani, 2000.

Διάφορες μελέτες (Helmersson, 2005 και Bermudez, 2002) έχουν δείξει αυξημένα επίπεδα TNF- α και IL-6 στους καπνιστές. Η πληθυσμιακή μελέτη MONICA III North Glasgow αποκάλυψε ότι ο μέσος όρος των επιπέδων IL-6 ήταν ουσιαστικά αυξημένος στους νυν καπνιστές (κατά περίπου 46% σε σύγκριση με τους μη καπνιστές), ενώ οι πρώην καπνιστές είχαν παρόμοια επίπεδα IL-6 με τα άτομα που δεν είχαν καπνίσει ποτέ (Woodward, 1999). Στην μελέτη Women's Health από τις ΗΠΑ παρατηρήθηκε μία τάση αύξησης των επιπέδων IL-6 μεταξύ γυναικών που δεν κάπνισαν ποτέ, πρώην καπνιστών και νυν καπνιστών (Bermudez, 2002). Επιπλέον, στη μελέτη του Wirtz (2004) παρατηρήθηκε μία τάση υψηλότερων επιπέδων TNF- α μεταξύ υγιών καπνιστών. Ωστόσο, μία μελέτη που διεξήγαγε ο Gardner και οι συνεργάτες του το 2004 απέτυχε να δείξει σημαντικές επιπτώσεις του καπνίσματος στα επίπεδα TNF- α στο πλάσμα.

Κι άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι η έκθεση σε κάπνισμα ΣΤ επί 4 εβδομάδες μπορεί να προκαλέσει αύξηση των επιπέδων των TNF- α , KC, IL-6 και MCP-1 και του αριθμού των ουδετερόφιλων (Fujimoto, 2005; O'Donnel, 2006; Papi, 2006b). Επίσης, η συστηματική φλεγμονή στους καπνιστές ΣΤ ενεργοποιεί τα μακροφάγα και τα λεμφοκύτταρα να παράγουν προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, όπως IL-1 β , TNF- α , IFN- γ και IL-6, πράγμα που οδηγεί σε ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων με αυξημένη έκφραση των ICAM, VCAM, PAI-1 και παραγωγή αθηρωματικών πλακών (Taraseviciene-Stewart, 2008; Mac Callum, 2005 και Hunninghake, 2005).

Ομοίως, οι Betsuyakou et al (2008) παρατήρησαν σημαντική αύξηση των επιπέδων MIP-2, TNF- α και IL-2 μετά από 10 ημέρες έκθεσης σε κάπνισμα, πράγμα που επιβεβαιώθηκε και από άλλες μελέτες στις οποίες βρέθηκε ότι τα επιθηλιακά κύτταρα από τον αεραγωγό που

έχουν προηγουμένως καλλιεργηθεί παράγουν IL-6 και IL-8 μετά από έκθεση στον καπνό ΣΤ (Beisswenger, 2004; Kode, 2006 και Mio, 1997).

Στην μελέτη των Gosker et al (2009) βρέθηκε ότι τα επίπεδα TNF-α του ορού ήταν σημαντικά αυξημένα μετά από χρόνια έκθεση στον καπνό ΣΤ και ότι οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες IL-1β, IL-3 και IL-17 είχαν επίσης αυξητική τάση στην ομάδα που εκτέθηκε σε κάπνισμα. Προηγουμένως μία άλλη μελέτη έδειξε επίσης αυξητική τάση των επιπέδων TNF-α στο πλάσμα guinea pigs μετά από 6μηνη έκθεση σε κάπνισμα (Ardite, 2006). Και στη μελέτη της Horvathova και των συνεργατών της (2009) τα επίπεδα IL-6 και TNF-α ήταν αυξημένα στους καπνιστές σε σύγκριση με τους μη καπνιστές, αλλά αυτή η τάση δεν ήταν σημαντική.

Ο Mikko και συνεργάτες του (2009) παρατήρησαν ότι το κάπνισμα ΣΤ δεν έχει επιπτώσεις στην έκκριση VEGF, ενώ τα επίπεδα των κυτταροκινών που μελετήθηκαν (IL-4, IL-6, IL-10, IL-13, IFN-γ και TNF-α) ήταν μειωμένα.

Επίσης, η υδροκινόνη, ένα σημαντικό συστατικό του καπνού του τσιγάρου, αυξάνει την έκκριση IL-4 αλλά μειώνει την έκκριση IFN-γ από τα ενεργοποιημένα Τ-κύτταρα (Lee, 2002 και Choi, 2008).

Προηγούμενες μελέτες έδειξαν ότι ο καπνός του τσιγάρου μπορεί να αναστείλει την έκκριση VEGF (Michaud, 2003 και Thaikootathil, 2009). Επίσης, μετά από έκθεση σε ενεργητικό κάπνισμα για 30 ημέρες, τα επίπεδα του TNF-α στο βρογχο-κυψελιδικό υγρό ήταν αυξημένα σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, ενώ δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στα επίπεδα των IL-6 και IL-8 στο βρογχο-κυψελιδικό υγρό (Li, 2009).

Το μακροπρόθεσμο κάπνισμα προκαλεί φλεγμονή του αεραγωγού, που χαρακτηρίζεται από εισχώρηση ουδετερόφιλων, μακροφάγων και ενεργοποιημένων Τ-λεμφοκυττάρων και από

αυξημένες συγκεντρώσεις των κυτταροκινών TNF- α , IL-6 και IL-8 (Quint, 2007; Gamble, 2007; Baraldo, 2004 και Bataglia, 2007).

Μετά από έκθεση στο κάπνισμα ΣΤ υπήρξε στατιστικά σημαντική αύξηση των επιπέδων TNF- α και IL-1 β (Hurbankova, 2012). Τόσο ο καπνός κεντρικής ροής όσο και ο καπνός περιφερικής ροής αυξάνουν την παραγωγή IL-6 και IL-8 στα ενεργοποιημένα με IL-1 β μαστοκύτταρα (Chi, 2012).

Τέλος στην μελέτη του Van Zyl Smit, 2013 υπήρξε μείωση της παραγωγής IL-10, αλλά όχι σημαντική μείωση της παραγωγής TNF- α μετά από έκθεση σε νικοτίνη.

2.4 Άμεσες επιπτώσεις του παθητικού καπνίσματος ΣΤ στις κυτταροκίνες

Είναι φανερό ότι δεν υπάρχουν εκτενείς μελέτες πάνω στις επιπτώσεις του παθητικού καπνίσματος ΣΤ στις κυτταροκίνες. Το 1996 σε μία έρευνα που πραγματοποιήθηκε στην Αίγυπτο σχετικά με τις επιδράσεις του παθητικού καπνίσματος στην συχνότητα των αναπνευστικών ασθενειών παρατηρήθηκε ότι τα επίπεδα IgE και IL-4 ήταν αυξημένα στον ορό μαθητών των οποίων οι γονείς κάπνιζαν σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Επίσης, στην ίδια ομάδα μαθητών παρατηρήθηκε μεγαλύτερη συχνότητα αναπνευστικών ασθενειών τον χρόνο, σημαντικά υψηλότερος αριθμός λευκοκυττάρων και υψηλότερο ποσοστό ηωσινόφιλων (El Nawawy, 1996). Λίγο αργότερα το 2001 βρέθηκε ότι η νικοτίνη προκάλεσε αύξηση των επιπέδων του VEGF (Heeschen, 2001). Ομοίως η έκθεση ποντικών σε παθητικό κάπνισμα για 120 λεπτά προκάλεσε σημαντική αύξηση των επιπέδων των προφλεγμονωδών κυτταροκινών TNF- α , IL-6 και IL-1 β (Zhang, 2002). Κατά τον ίδιο τρόπο ο Zhu και οι συνεργάτες του το 2003 κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το παθητικό κάπνισμα μπορεί να προκαλέσει αύξηση των VEGF και MCP-1. Γενικότερα είναι πια αποδεκτό ότι η νικοτίνη ενεργοποιεί τα ανθρώπινα δένδριτικά κύτταρα, τα οποία με τη σειρά τους προκαλούν τον πολλαπλασιασμό των T-κυττάρων και την έκκριση κυτταροκινών (Aicher, 2003). Σε μία

μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε ζώα, παρατηρήθηκε ότι τα ποντίκια που εκτέθηκαν σε παθητικό κάπνισμα ΣΤ είχαν αυξημένα επίπεδα IL-1β (Castro, 2004). Αντιστοίχως παιδιά που εκτέθηκαν σε παθητικό κάπνισμα παρουσίασαν τοπική φλεγμονή με αυξημένα επίπεδα IL-13 στον αεραγωγό τους (Feleszko, 2006). Από παρόμοιες μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ζώα, βρέθηκε ότι η έκθεση πονιτικών σε παθητικό κάπνισμα για ένα χρόνο προκαλεί σημαντική αύξηση των επιπέδων MCP-1, IL-12 και TNF-α και σημαντική μείωση της IL-4 στον ορό των παραπάνω πονιτικών σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (Yang, 2007). Ο Zhang και οι συνεργάτες του (2008) έδειξαν ότι τα επίπεδα του TNF-α ήταν υψηλότερα στον ορό των παθητικών καπνιστών από ότι στην ομάδα ελέγχου. Μόνο ο Flouris και οι συνεργάτες του μελέτησαν τις άμεσες επιπτώσεις του παθητικού καπνίσματος στις ανθρώπινες κυτταροκίνες σε δύο εργασίες τους. Στην πρώτη εργασία τους (Flouris, 2008) βρήκαν ότι μέτρια έκθεση στο παθητικό κάπνισμα ΣΤ προκαλεί αύξηση των γονάδων και στα δύο φύλα, αύξηση των θυρεοειδικών ορμονών και παραγωγή IL-1β στους άντρες, ενώ τα επίπεδα των IL-4 και TNF-α ήταν αυξημένα μόνο στους άνδρες. Στην δεύτερη εργασία τους (Flouris, 2009) παρατήρησαν ότι μία ώρα μέτριας έκθεσης σε παθητικό κάπνισμα ΣΤ προκαλεί σημαντική μείωση της πνευμονικής λειτουργίας που υποχωρεί μέσα σε 60 λεπτά και αξιοσημείωτη αύξηση των IL-4, IL-5, IL-6, TNF-α και IFN-γ που επιμένει για τουλάχιστον 3 ώρες μετά την έκθεση.

Ο Zou και οι συνεργάτες του (2009) παρατήρησαν σημαντική αύξηση στην έκφραση των IL-8 και MCP-1 μετά από έκθεση σε παθητικό κάπνισμα, ειδικά σε υψηλές δόσεις, ενώ στην μελέτη των Jefferis et al (2010) παρατηρήθηκε οριακά θετική συσχέτιση μεταξύ κοτινίνης (παθητικού καπνίσματος) και IL-6. Αργότερα ο Chiu και οι συνεργάτες του (2011) παρατήρησαν σύνδεση ανάμεσα στα επίπεδα κοτινίνης στο πλάσμα μη καπνιστών εργατών σε φορτηγά και στην αυξημένη high-sensitivity CRP (hsCRP), αλλά όχι και ανάμεσα στην κοτινίνη και την IL-1. Επίσης, ο Meghani και οι συνεργάτες του στην μελέτη τους το 2012

παρατήρησαν ότι ο μέσος όρος των IL-4 και TNF-α στο πλάσμα ήταν σημαντικά υψηλότερος στην ομάδα των παθητικών καπνιστών από ότι στην ομάδα των μη καπνιστών. Αν ληφθεί υπόψιν ο βαθμός έκθεσης στο παθητικό κάπνισμα, ο μέσος όρος των IL-4, TNF-α και CRP ήταν χαμηλότερος όταν δεν υπήρξε καθόλου έκθεση, υψηλότερος στην μικρή με μέτρια έκθεση και υψηλότερος στην βαριά έκθεση σε παθητικό κάπνισμα. Τέλος οι Wilson et al (2012) μελέτησαν την σχέση ανάμεσα στην έκθεση στο παθητικό κάπνισμα ΣΤ και τα επίπεδα των κυτταροκινών σε υγιή παιδιά. Σύγκριναν τα επίπεδα κυτταροκινών σε παιδιά με υψηλή έκθεση στο παθητικό κάπνισμα με τα επίπεδα κυτταροκινών σε παιδιά που δεν εκτέθηκαν καθόλου σε παθητικό κάπνισμα και βρήκαν ότι ο μέσος όρος των συγκεντρώσεων των IL-1β, IL-4, IL-5 και IFN-γ ήταν σημαντικά χαμηλότερος στα παιδιά που προηγουμένως είχαν εκτεθεί σε παθητικό κάπνισμα. Τα παιδιά με μερική έκθεση στο παθητικό κάπνισμα είχαν σημαντικά χαμηλότερο μέσο όρο συγκεντρώσεων IL-1β και IFN-γ και τα παιδιά με υψηλή έκθεση είχαν σημαντικά χαμηλότερο μέσο όρο συγκεντρώσεων IL-4 από τα παιδιά με καθόλου έκθεση.

2.5 Χημική ανάλυση του καπνού του HT

Μέχρι σήμερα έχουν πραγματοποιηθεί τρεις μεγάλες τοξικολογικές αναλύσεις σε διάφορες μάρκες HT. Η πρώτη μελέτη έγινε στο HT Ruyan από τον Laugesen το 2008 για το ινστιτούτο Health New Zealand Ltd. Μελετήθηκαν το νέφος, το φυσίγγιο και το διάλυμα αναπλήρωσης του φυσιγγίου. Για την χημική ανάλυση του νέφους επιλέχθηκαν για ανάλυση πάνω από 60 τοξικές ουσίες με βάση τις ήδη υπάρχουσες λίστες των τοξικών ουσιών που περιέχονται στον καπνό του ΣΤ. Ο ατμός περιείχε προπυλενική γλυκόλη και αιθυλική αλκοόλη. Η νικοτίνη και η ακεταλδεΐδη ανιχνεύθηκαν σε πολύ μικρά ποσά. Άλλα συστατικά τα οποία ανιχνεύθηκαν, όπως η πυριδίνη και η ακετόνη, πιθανώς, προέρχονται από το εκχύλισμα γεύσης σοκολάτας. Δεν ανιχνεύθηκε ακρολεΐνη.

Πίνακας 4. Ανάλυση στο πρώτο δείγμα των 38 ml του ατμού του HT.

Ουσία	Μέση τιμή	Μονάδες συγκέντρωσης
1,3 βουταδιένιο	Δεν ανιχνεύθηκε	ppm
Ακεταλδεϋδη	0,34	ppm
Ακετόνη 0,16 ppm	0,16	ppm
Ακρολεΐνη	Δεν ανιχνεύθηκε	ppm
Ακρυλονιτρίλιο	Δεν ανιχνεύθηκε	ppm
Βενζόλιο	Δεν ανιχνεύθηκε	ppm
Αιθανόλη	100	ppm
Αιθυλενογλυκόλη	Δεν ανιχνεύθηκε	ppm
Αιθυλενοξείδιο	Δεν ανιχνεύθηκε	ppm
Φορμαλδεϋδη	0,25	ppm
Υδροκυάνιο	Δεν ανιχνεύθηκε	ppm
Κρεσόλη	0,16	ppm
Ξυλένιο	0,18	ppm
Νικοτίνη	Δεν ανιχνεύθηκε	ppm
Προπυλενογλυκόλη	32	ppm
Προπυλενοξείδιο	Δεν ανιχνεύθηκε	ppm
Στυρένιο	0,29	ppm

Σύμφωνα με τον κατασκευαστή η προπυλενογλυκόλη αποτελεί το 89 – 90% του υγρού στο φυσίγγιο με νικοτίνη και δημιουργεί το νέφος/ατμό, δηλαδή τον «καπνό» του HT. Ως σήμερα δεν υπάρχουν αποδείξεις ότι η προπυλενογλυκόλη προκαλεί καρκινογένεση. Οι καρκινογόνοι πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες που βρίσκονται στον καπνό του ΣΤ δεν ανιχνεύθηκαν στο υγρό του e-τσιγάρου και εκείνοι που ανιχνεύθηκαν δεν είναι καταχωρημένοι ως καρκινογόνοι από το IARC (International Agency for Research on Cancer). Συγκεκριμένα η καρκινογόνος ουσία βενζο-α-πυρένιο δεν ανιχνεύθηκε καν.

Το διάλυμα αναπλήρωσης του φυσιγγίου αναλύθηκε επίσης για βαρέα μέταλλα, όπως Αρσενικό, Αντιμόνιο, Κάδμιο, Χρώμιο, Κοβάλτιο, Χαλκό, Μόλυβδο, Μαγγάνιο και Νικέλιο και βρέθηκε ότι δεν περιέχει κανένα από τα παραπάνω μέταλλα. Για την ακρίβεια δεν ανιχνεύθηκαν βαρέα μέταλλα πάνω από το όριο ανίχνευσης στην συγκεκριμένη μελέτη.

Άλλες πιθανώς επικίνδυνες ουσίες που μελετήθηκαν, όπως το προπυλενοξείδιο και το αιθυλενοξείδιο, που ενδεχομένως να προέρχονται από την προπυλενογλυκόλη, δεν ανιχνεύθηκαν πάνω από το όριο ανίχνευσης (16,75 µg/ml και 42,50 µg/ml αντίστοιχα).

Ισότοπα μολύβδου έχουν ανιχνευθεί σε εκχυλίσματα καπνού τσιγάρου, ενώ μετρήσεις στο υγρό του HT έδειξαν ποσότητες μικρότερες από 0,012. Επίσης δεν βρέθηκαν νουκλεοτίδια που να εκπέμπουν ακτίνες γάμα πάνω από το όριο ανίχνευσης.

Τέλος η μέτρηση του εκπνεόμενου αέρα μετά τη χρήση Ruyan HT έδειξε ότι το CO που υπάρχει στον καπνό του ΣΤ και είναι προϊόν καύσης, δεν παρουσιάζεται στον ατμό του HT. Αυτό αποδεικνύει για άλλη μία φορά ότι κατά τη χρήση HT δεν λαμβάνει χώρα καύση, πράγμα που επιβεβαιώνεται και από την απουσία φλόγας ή καπνού.

Επομένως και όπως προκύπτει από τις παραπάνω μελέτες, τα Ruyan HT έχουν σχεδιασθεί για να αποτελούν μία ασφαλή εναλλακτική λύση στο κάπνισμα και αποδεικνύονται ασφαλή σε απόλυτα μεγέθη σε όλες της μετρήσεις που διεξήχθησαν.

Η δεύτερη μελέτη πραγματοποιήθηκε από τον Λεοντιάδη το 2009 στο Εργαστήριο Φασματομετρίας Μάζας και Ανάλυσης Διοξινών του ΕΚΕΦΕ «Δημόκριτος». Κατά την μελέτη αυτή έγινε χημική ανάλυση και προσδιορισμός των βασικών συστατικών των διαλυμάτων αναπλήρωσης των φίλτρων του ηλεκτρονικού τσιγάρου NOBACCO. Συγκεκριμένα αναλύθηκαν τα εξής τρία δείγματα υγρών αναπλήρωσης: MLB – NONE,

MLB – MED και CHO – NON. Τα βασικά συστατικά του κάθε διαλύματος φαίνονται στους πίνακες 5, 6 και 7.

Πίνακας 5. NOBACCO MLB-NONE

Ονομασία	Περιεκτικότητα	Επίδραση στους ανθρώπους
Propylene Glycol	>70%	Μη τοξικό. Μπορεί να προκαλέσει ερεθισμό στο δέρμα, τα μάτια και την αναπνευστική οδό
Linalool	<10%	Μη τοξικό. Μπορεί να προκαλέσει ερεθισμό στο δέρμα, τα μάτια και την αναπνευστική οδό
Tabacco essence	<5%	
Methyl cyclopentelone	<1%	Μη τοξικό. Μπορεί να προκαλέσει ερεθισμό στο δέρμα, τα μάτια και την αναπνευστική οδό
Ethyl maltol	<1%	Μη τοξικό. Μπορεί να προκαλέσει ερεθισμό στο δέρμα, τα μάτια και την αναπνευστική οδό

Πίνακας 6. NOBACCO MLB-MED

Ονομασία	Περιεκτικότητα	Επίδραση στους ανθρώπους
Propylene Glycol	>60%	Μη τοξικό. Μπορεί να προκαλέσει ερεθισμό στο δέρμα, τα μάτια και την αναπνευστική οδό
Linalool	<5%	Μη τοξικό. Μπορεί να προκαλέσει ερεθισμό στο δέρμα, τα μάτια και την αναπνευστική οδό
Nicotine	<10%	Τοξικό στην κατάποση, την επαφή με το δέρμα, την αναπνοή
Tabacco essence	<5%	
Methyl Vanillin	<1%	Μη τοξικό. Μπορεί να προκαλέσει ερεθισμό στο δέρμα, τα μάτια και την αναπνευστική οδό

Πίνακας 7. NOBACCO MLB-CHO

Ονομασία	Περιεκτικότητα	Επίδραση στους ανθρώπους
----------	----------------	--------------------------

Propylene Glycol	>60%	Μη τοξικό. Μπορεί να προκαλέσει ερεθισμό στο δέρμα, τα μάτια και την αναπνευστική οδό
Linalool	<5%	Μη τοξικό. Μπορεί να προκαλέσει ερεθισμό στο δέρμα, τα μάτια και την αναπνευστική οδό
Nicotine	<10%	Τοξικό στην κατάποση, την επαφή με το δέρμα, την αναπνοή
Tabacco essence	<5%	
Dimethyl pyrazine	<1%	Μη τοξικό. Μπορεί να προκαλέσει ερεθισμό στο δέρμα, τα μάτια και την αναπνευστική οδό
Acetyl pyrazine	<1%	Μη τοξικό. Μπορεί να προκαλέσει ερεθισμό στο δέρμα, τα μάτια και την αναπνευστική οδό
Ethyl maltol	<1%	Μη τοξικό. Μπορεί να προκαλέσει ερεθισμό στο δέρμα, τα μάτια και την αναπνευστική οδό
Methyl Vanillin	<1%	Μη τοξικό. Μπορεί να προκαλέσει ερεθισμό στο δέρμα, τα μάτια και την αναπνευστική οδό
Glycerol	<5%	Μη τοξικό. Μπορεί να προκαλέσει ερεθισμό στο δέρμα, τα μάτια και την αναπνευστική οδό

Στη συνέχεια έγινε ανάλυση προσδιορισμού των πολυκυκλικών αρωματικών υδρογονανθράκων και βρέθηκε ότι σε κανένα από τα παραπάνω διαλύματα που αναλύθηκαν δεν ανιχνεύτηκαν πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες.

Η τρίτη μεγάλη τοξικολογική μελέτη πραγματοποιήθηκε από το Αμερικανικό FDA (2009) κατά την οποία ελέγχθηκαν δύο HT, το Njoy e-cigarette, το Smoking Everywhere Electronic Cigarette ενώ το Nicotrol Inhaler, φυσίγγιο των 10mg, χρησιμοποιήθηκε ως δείγμα ελέγχου για κάποιες μεθόδους. Οι αναλύσεις έδειξαν ότι τα HT περιέχουν καρκινογόνα στα οποία περιλαμβάνονται νιτροζαμίνες, χημικά τοξικά όπως διεθυλενογλυκόλη και ιδιαίτερα συστατικά του καπνού για τα οποία υπάρχει η υποψία ότι είναι επιβλαβή για τον άνθρωπο (anabasine, myosmine, beta-nicotyrine). Επίσης, το FDA βρήκε ότι τα φυσίγγια των HT με ετικέτα στην οποία αναγράφεται ότι δεν περιέχουν νικοτίνη στην πραγματικότητα περιέχουν χαμηλές δόσεις νικοτίνης. Μερικοί κατασκευαστές δεν εσωκλείουν τα συστατικά στα

προϊόντα τους. Επιπλέον, τα HT δεν κατασκευάζονται σύμφωνα με τα υψηλά πρότυπα που επιβάλλονται στις φαρμακευτικές εταιρείες. Συνεπώς, ο εισπνεόμενος ατμός μπορεί να περιέχει ακαθαρσίες που μπορεί να είναι βλαβερές για τους καταναλωτές. Συγκεκριμένα η προέλευση της νικοτίνης από μόνη της είναι αμφίβολη, καθώς μπορεί να χρησιμοποιούνται μάλλον δόσεις νικοτίνης σε βαθμό παρασιτοκτόνου παρά σε φαρμακολογικό βαθμό.

2.6 Άμεσες επιπτώσεις του ενεργητικού και του παθητικού καπνίσματος HT στις κυτταροκίνες

Ελάχιστες πληροφορίες υπάρχουν σχετικά με τα πλεονεκτήματα και τους κινδύνους από την χρήση του HT ενώ δεν υπάρχουν μελέτες σχετικά με τις επιπτώσεις του ενεργητικού και παθητικού καπνίσματος HT στις ανθρώπινες κυτταροκίνες. Οι περισσότερες μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί μέχρι σήμερα βασίζονται στην προσωπική άποψη των χρηστών για το HT. Σύμφωνα με τις μελέτες αυτές οι περισσότεροι χρήστες χρησιμοποίησαν το HT για να διακόψουν το κάπνισμα ΣΤ (Etter, 2010). Επίσης, οι περισσότεροι χρήστες HT πιστεύουν ότι το HT τους βοήθησε να διακόψουν ή να μειώσουν το κάπνισμα και ότι το άτμισμα HT είναι λιγότερο τοξικό από το κάπνισμα ΣΤ (Etter, 2011; Foulds, 2011; Polosa, 2011; Goniewicz, 2013). Τα HT με μεγαλύτερη περιεκτικότητα σε νικοτίνη ήταν πιο αποτελεσματικά στην διακοπή του καπνίσματος (Farsalinos, 2013). Σε μόλις δύο μελέτες αναφέρθηκαν αρνητικές επιπτώσεις της χρήσης HT. Και πιο συγκεκριμένα, στην μελέτη του Choi και των συνεργατών του (2012) βρέθηκε ότι οι νεαροί ενήλικες αντιλαμβάνονται τα HT και τα άλλα νέα προϊόντα καπνού θετικά, ειδικά όταν κυκλοφορούν σε διάφορες γεύσεις. Στην δεύτερη μελέτη (Hua, 2013) οι χρήστες HT ανέφεραν 405 διαφορετικές, κυρίως αρνητικές επιπτώσεις του HT στην υγεία, οι πιο συχνές από τις οποίες ήταν στο αναπνευστικό και νευρικό σύστημα και στην περιοχή του στόματος/λαιμού.

Πολύ λίγες μελέτες έχουν πραγματικά αναφέρει δηλητηριώδη επίδραση του ατμίσματος στην υγεία. Σε μία μελέτη ο McCauley και οι συνεργάτες του (2011) δημοσίευσαν μία σχετικά σπάνια επίπτωση του HT καπνίσματος στην ανθρώπινη υγεία. Πιο συγκεκριμένα διαπίστωσαν ότι η υποτροπιάζουσα έκθεση σε έλαια γλυκερίνης που βρίσκονται στον ατμό του HT προκάλεσε λιπώδη πνευμονία σε μία 42χρονη γυναίκα, 7 μήνες μετά από την έναρξη χρήσης HT. Σε μία άλλη μελέτη (Vardavas, 2012) παρατηρήθηκε αύξηση της αντίστασης των πνευμόνων, η οποία σχετιζόταν με μείωση των συγκεντρώσεων του εκπνεόμενου NO και αύξηση του οξειδωτικού στρες σε υγιείς καπνιστές μετά από πεντάλεπτη χρήση HT. Επίσης, ο Vansickel και οι συνεργάτες του (2010) παρατήρησαν ότι 20 ρουφηξιές από τα HT Hydro και NPRO δεν προκάλεσαν αύξηση των επιπέδων της νικοτίνης του πλάσματος και της καρδιακής συχνότητας, σε αντίθεση με το ΣΤ, ενώ μετά από 20 ρουφηξιές από τα παραπάνω HT, η έκθεση των χρηστών σε νικοτίνη και CO ήταν ασήμαντη. Τέλος, βρέθηκε ότι τα HT Hydro και NPRO προκάλεσαν καταστολή των συμπτωμάτων αποχής από το κάπνισμα και αύξηση των υποκειμενικών ποσοστών αποδοχής. Ο Bullen και οι συνεργάτες του (2010) παρατήρησαν ότι το Ruyan V8 16 mg HT μείωσε την επιθυμία για κάπνισμα περισσότερο από το placebo HT. Επίσης, κατά τη διάρκεια της εννιάωρης χρήσης ήταν καλά ανεκτό, αποδεκτό από όλους τους χρήστες και πιο ευχάριστο στη χρήση από το inhalator. Κατά την πρώτη ώρα χρήσης το Ruyan V8 16 mg HT παρουσίασε φαρμακοκινητικό προφίλ όμοιο με το inhalator παρά με το ΣΤ, χωρίς παρενέργειες. Σε μία άλλη μελέτη βρέθηκε ότι τα HT μεταφέρουν πολύ λιγότερη νικοτίνη από ένα ΣΤ, προκαλούν μέτρια καταστολή της επιθυμίας για κάπνισμα και των συμπτωμάτων από την αποχή από το κάπνισμα και είναι αποδεκτά από τους χρήστες (Etter, 2011). Στη Νότια Κορέα οι ανησυχίες που προκύπτουν από την χρήση του HT αφορούν στην αβεβαιότητα που υπάρχει σχετικά με τους νόμους για το HT, στην αυξανόμενη χρήση του από νέα άτομα και στις επιθετικές δραστηριότητες πώλησης που εφαρμόζονται από τους κατασκευαστές και τους διανομείς HT (Lee, 2011). Σε

μία άλλη μελέτη από την σύγκριση των επιπτώσεων του ατμού του HT και του καπνού του ΣΤ στην ποιότητα του αέρα των εσωτερικών χώρων που πραγματοποιήθηκε προέκυψε ότι υπάρχουν πολύ λίγες επιπτώσεις στον αέρα των εσωτερικών χώρων από τη χρήση του HT με βάση τον έλεγχο του κινδύνου από τις μετρούμενες εκπομπές. Επίσης δεν υπάρχει κίνδυνος για την ανθρώπινη υγεία από τις εκπομπές του HT με βάση την ανάλυση της χημικής σύστασης (McAuley, 2012). Ομοίως ο Caronnetto και οι συνεργάτες του (2012) δημοσίευσαν ότι τα HT δεν έχουν σοβαρές επιπτώσεις στην ανθρώπινη υγεία και θα πρέπει να θεωρούνται ως ασφαλής τρόπος καπνίσματος. Είναι ασφαλέστερα σε σχέση με το ΣΤ και με τοξικότητα συγκρίσιμη με εκείνη των υποκατάστατων προϊόντων νικοτίνης. Μπορεί να είναι ένας αποτελεσματικός τρόπος διακοπής του καπνίσματος. Εκτός από την διανομή της νικοτίνης, τα HT αντιγράφουν την διαδικασία του καπνίσματος, αντικαθιστώντας κάποιες τελετουργικές ενέργειες που έχουν σχέση με την πράξη του καπνίσματος (π.χ. την πράξη χεριού στο στόμα). Μπορεί να είναι η πιο πολλά υποσχόμενη λύση για τη μείωση του καπνίσματος ΣΤ και του σχετικού κινδύνου που προέρχεται από αυτό. Ο ίδιος πάλι συγγραφέας (Caronnetto, 2013) πραγματοποίησε μία προοπτική, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη, τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη η οποία μελέτησε την μείωση του καπνίσματος, την έλλειψη του καπνίσματος και τις παρενέργειες σε καπνιστές που δεν σκόπευαν να διακόψουν το κάπνισμα και οι οποίοι πειραματιζόνταν με μία πολύ γνωστή μάρκα HT διαφορετικής περιεκτικότητας σε νικοτίνη. Παρατηρήθηκε λοιπόν ότι στους παραπάνω καπνιστές, που δεν ήθελαν να σταματήσουν το κάπνισμα, η χρήση HT με ή χωρίς νικοτίνη, προκάλεσε μείωση της κατανάλωσης ΣΤ χωρίς την εμφάνιση παρενεργειών από την έλλειψη του ΣΤ. Σε μία άλλη μελέτη διαπιστώθηκε ότι το αερόλυμα μίας συγκεκριμένης μάρκας HT βρέθηκε να περιέχει σωματίδια $> 1\mu\text{m}$ μετάλλων όπως κασσίτερο, ασήμι, σίδηρο, νικέλιο, αλουμίνιο και πυρίτιο και νανοσωματίδια $< 100\text{ nm}$ κασσίτερου, χρώμιου και νικελίου. Οι συγκεντρώσεις 9 από τα 11 στοιχεία στο αερόλυμα του HT ήταν υψηλότερες ή ίσες με τις αντίστοιχες

συγκεντρώσεις στον καπνό του ΣΤ. Πολλά από τα στοιχεία που βρέθηκαν στο αερόλυμα του HT είναι γνωστό ότι προκαλούν αναπνευστικές παθήσεις (Williams, 2013). Αντίθετα ο Romagna και οι συνεργάτες του (2013) δημοσίευσαν ότι ο καπνός του HT είναι σημαντικά λιγότερο τοξικός σε σύγκριση με τον καπνό του ΣΤ. Μετά από ανασκόπηση της βιβλιογραφίας (Burstyn, 2014) παρατηρήθηκε ότι η έκθεση από τη χρήση HT δεν δημιουργεί ανησυχία για ενώσεις με γνωστή τοξικότητα. Η δε ανησυχία που εκφράστηκε για τη νικοτίνη σχετίζεται μόνο με τους αμιστές που δεν επιθυμούν να την καταναλώσουν. Επίσης, δεν υπάρχει σοβαρή ανησυχία για μολυσματικές ενώσεις, όπως οι οργανικές πτητικές ενώσεις (φορμαλδεΰδη, ακρολεΐνη κτλ) στο υγρό HT ή ενώσεις που έχουν παραχθεί από υπερθέρμανση. Η συχνά διατυπωμένη ανησυχία για μόλυνση του υγρού από ασήμαντη ποσότητα αιθυλενικής γλυκόλης ή διαιθυλενικής γλυκόλης εξακολουθεί να βασίζεται σε ένα μοναδικό δείγμα ενός προϊόντος πρώιμης τεχνολογίας (και ακόμη και αυτό δεν έφτασε σε ανησυχητικό για την υγεία επίπεδο) και δεν έχει επαναληφθεί. Οι TSNA βρίσκονται σε αμελητέες ποσότητες και δεν προκαλούν μεγαλύτερο κίνδυνο για την υγεία από τις TSNA που βρίσκονται στα σύγχρονα προϊόντα που δεν περιέχουν καπνό και δεν προκαλούν μετρήσιμο κίνδυνο για καρκίνο. Τέλος, η μόλυνση με μέταλλα φαίνεται να είναι σε παρόμοια αμελητέα επίπεδα, που δεν προκαλούν κίνδυνο για την υγεία. Η μόνη ακούσια έκθεση που φαίνεται να αυξάνει σε επίπεδα που να χρειάζονται περαιτέρω έρευνα είναι αυτή της προπυλενικής γλυκόλης και της γλυκερίνης. Αυτή η έκθεση δεν είναι γνωστό ότι προκαλεί προβλήματα υγείας, αλλά το μέγεθος της έκθεσης είναι νέο και έτσι προκαλεί ανησυχία λόγω απουσίας καθησυχαστικών αποδείξεων. Ωστόσο, δεν υπάρχουν αποδείξεις ότι το κάπνισμα HT μπορεί να συμβάλλει αποτελεσματικά και με ασφάλεια στην διακοπή του καπνίσματος ΣΤ (Callahan-Lyon, 2014). Κανένα HT δεν έχει πάρει έγκριση από το US FDA ως μέσο διακοπής του καπνίσματος. Επίσης, ενώ το αερόλυμα του HT μπορεί να περιέχει λιγότερες τοξικές ουσίες από τον καπνό του ΣΤ, δεν υπάρχουν αρκετές μελέτες που να υποστηρίζουν

ότι το HT είναι λιγότερο επιβλαβές από το ΣΤ. Τέλος η επίδραση του καπνίσματος HT στους χρήστες και στο κοινό δεν είναι δυνατόν να καθοριστεί με τα σύγχρονα δεδομένα. Στη μελέτη των Flouris et al (2012) για πρώτη φορά μελετήθηκαν οι επιπτώσεις του παθητικού και ενεργητικού καπνίσματος HT και ΣΤ στους δείκτες της γενικής εξέτασης του αίματος. Παρατηρήθηκε ότι το ενεργητικό και παθητικό κάπνισμα HT δεν επηρεάζουν τους δείκτες της γενικής αίματος στους καπνιστές και στα άτομα που δεν κάπνισαν ποτέ αντίστοιχα. Αντίθετα, το ενεργητικό και παθητικό κάπνισμα ΣΤ μπορεί να προκαλέσει αντίστοιχα στους καπνιστές και στα άτομα που δεν είχαν καπνίσει ποτέ αύξηση του αριθμού των λευκοκυττάρων, των λεμφοκυττάρων και των κοκκιοκυττάρων για τουλάχιστον μία ώρα. Η πρώτη μελέτη που έχει γίνει πάνω στις βραχυπρόθεσμες επιπτώσεις του ενεργητικού και παθητικού καπνίσματος HT στην λειτουργία των πνευμόνων και στις συγκεντρώσεις κοτινίνης, οι οποίες συγκρίθηκαν με τις αντίστοιχες επιπτώσεις ενεργητικού και παθητικού καπνίσματος ΣΤ ήταν των Flouris et al το 2013. Στη μελέτη αυτή βρέθηκε ότι οι επιπτώσεις των HT στα επίπεδα της κοτινίνης στον ορό ήταν παρόμοιες με εκείνες που οφείλονταν στο κάπνισμα ΣΤ τόσο ενεργητικού όσο και παθητικού. Αντίθετα τα HT προκάλεσαν μικρότερες αλλαγές στην λειτουργία των πνευμόνων σε σύγκριση με τα ΣΤ. Μία άλλη μελέτη έδειξε ότι το HT σε ένα περιβάλλον εσωτερικού χώρου μπορεί να προκαλέσει έκθεση των μη χρηστών σε νικοτίνη αλλά όχι και σε προϊόντα που παράγονται από την καύση του καπνού (Czogala, 2013). Τέλος ο Schripp και οι συνεργάτες του δημοσίευσαν ότι η κατανάλωση HT προκαλεί την εκπομπή αερολυμάτων, πτητικών οργανικών ουσιών, όπως 1,2 προπανεδιόλη, ουσίες που δίνουν γεύση και νικοτίνης στον αέρα των εσωτερικών χώρων και άρα αποτελούν πηγή δευτερογενούς καπνίσματος. Κατά την εισπνοή του ατμού του HT το μέγεθος του αερολύματος μεταβάλλεται στους πνεύμονες και οδηγεί στην εκπνοή μικρότερων σωματιδίων. Αυτό οφείλεται στην εξάτμιση των υγρών σωματιδίων μέσα στους πνεύμονες και στο περιβάλλον μετά την εκπνοή.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

3.1 Δείγμα

Το πειραματικό πρωτόκολλο εγκρίθηκε από την Εσωτερική Επιτροπή Δεοντολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Στη μελέτη συμμετείχαν δύο ομάδες υγιών ενηλίκων εθελοντών: 15 καπνιστές ≥ 15 τσιγάρα την ημέρα (8 άνδρες και 7 γυναίκες, ηλικίας 36.83 ± 9.85 χρονών, με BMI: 25.60 ± 4.05) και 15 μη καπνιστές (8 άνδρες και 7 γυναίκες, ηλικίας 28.87 ± 10.45 χρονών, με BMI: 23.59 ± 2.99). Όλοι οι εθελοντές είχαν προηγουμένως υπογράψει γραπτή συναίνεση για την συμμετοχή τους στη μελέτη.

3.2 Όργανα μέτρησης

Οι συμμετέχοντες πραγματοποίησαν τρεις δοκιμές με διαλείμματα 5 – 7 ημερών ανάμεσα σε κάθε δοκιμή.

Καπνιστές: Οι μετρήσεις έλαβαν μέρος στο εργαστήριο στις 9:30 το πρωί μετά από ολονύκτια νηστεία και 12ωρη αποχή από το κάπνισμα. Οι μετρήσεις περιλάμβαναν την μέτρηση των κυτταροκινών IL- 1α, 1β, 2, 4, 6, 8 και 10, VEGF, TNF-α και MCP1 στον ορό και πραγματοποιήθηκαν πριν το ενεργητικό κάπνισμα (σημείο εκκίνησης), αμέσως μετά το κάπνισμα (30 λεπτά) και μία ώρα μετά (90 λεπτά από το σημείο εκκίνησης). Στην κατάσταση Ελέγχου ζητήθηκε από τους συμμετέχοντες να καπνίσουν ένα μη αναμμένο τσιγάρο για 30 λεπτά. Στην κατάσταση ΣΤ κάπνισαν 2 τσιγάρα της προτίμησής τους σε 30 λεπτά. Στην κατάσταση HT ζητήθηκε από τους συμμετέχοντες να εισπνεύσουν από το HT όσες ρουφηξιές χρειάζονταν για να πάρουν την ίδια ποσότητα νικοτίνης με αυτή που παίρνουν από το κάπνισμα 2 τσιγάρων τους σε 30 λεπτά.

Μη καπνιστές: Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν στο εργαστήριο στις 17:00 το απόγευμα μετά από τουλάχιστον 12 ώρες αποχής από έκθεση σε κάπνισμα. Οι μετρήσεις περιλάμβαναν

την μέτρηση των κυτταροκινών IL- 1α, 1β, 2, 4, 6, 8 και 10, VEGF, TNF-α και MCP1 στον ορό και πραγματοποιήθηκαν πριν το ενεργητικό κάπνισμα (σημείο εκκίνησης), αμέσως μετά το κάπνισμα (30 λεπτά) και μία ώρα μετά (90 λεπτά από το σημείο εκκίνησης). Στην κατάσταση Ελέγχου οι συμμετέχοντες παρέμειναν σε ένα θάλαμο όπου ανέπνεαν τον αέρα του περιβάλλοντος χώρου. Στην κατάσταση ΣΤ εκτέθηκαν σε παθητικό κάπνισμα σε θάλαμο με συνθήκες περιβάλλοντος για 1 ώρα και στην κατάσταση HT εκτέθηκαν στο κάπνισμα HT σε θάλαμο για επίσης 1 ώρα.

Ηλεκτρονικά τσιγάρα: Χρησιμοποιήσαμε τα HT Nobacco Giant με περιεκτικότητα νικοτίνης 11 mg. Προμηθευτήκαμε τις συσκευές και τα υγρά από το διαδίκτυο. Ζητήθηκε από τους καπνιστές εθελοντές να καπνίσουν το HT με τον ίδιο τρόπο που καπνίζουν τα δικά τους ΣΤ.

Συνθήκες έκθεσης: Οι καταστάσεις έκθεσης έλαβαν χώρα σε ένα θάλαμο 6 X 5 X 4 m με συνθήκες περιβάλλοντος (θερμοκρασία αέρα 24 °C, ταχύτητα αέρα 0.05 m/sec και υγρασία 45%). Στην κατάσταση Ελέγχου οι συμμετέχοντες ανέπνεαν φυσιολογικό ατμοσφαιρικό αέρα (O₂, 20.93%; CO₂, 0.04%; N, 78.1%). Στην κατάσταση ΣΤ εκτέθηκαν σε παθητικό κάπνισμα με συγκέντρωση CO 23±1ppm, συνθήκες όμοιες με εκείνες των μπαρ και εστιατορίων όπου το κάπνισμα επιτρέπεται. Μία ποικιλία τσιγάρων από διάφορες μάρκες καπνίστηκαν από μία μηχανή, ώστε να επιτευχθεί η απαραίτητη συγκέντρωση CO, ενώ συνεχείς μετρήσεις πραγματοποιούνταν για επιβεβαίωση με αναλυτή CO-CO₂ Horiba (MEXA-311GE; Horiba Instruments, Sunnyvale, CA). Στην κατάσταση HT οι συμμετέχοντες εκτέθηκαν σε παθητικό κάπνισμα από HT. Έχοντας υπόψιν ότι οι κατασκευαστές των HT ισχυρίζονται ότι το αερόλυμα που παράγεται δεν περιέχει CO, η μηχανή καπνίσματος παρήγαγε τόσες ρουφηξιές όσες χρειάζονται για να επιτευχθούν επίπεδα νικοτίνης ίδια με εκείνα που δημιουργήθηκαν από το κάπνισμα ΣΤ στην κατάσταση ΣΤ.

3.3 Διαδικασία μέτρησης

Μετρήθηκαν τα επίπεδα των εξής κυτταροκινών στον ορό: ιντερλευκίνη (IL)-1α, 1β, 2, 4, 6, 8, και 10, αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF), παράγοντας νέκρωσης όγκων (TNF-α), χημειοτακτική πρωτεΐνη των μονοκυττάρων 1 (MCP1), και ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας (EGF). Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν σε 10 ml ολικό αίμα που συλλέχθηκε από την βραχιόνια φλέβα. Η άμεση επεξεργασία του δείγματος περιλάμβανε πήξη του αίματος σε θερμοκρασία δωματίου (~ 23°C) για 30 λεπτά και φυγοκέντρηση σε 1000 xg για 10 λεπτά. Στη συνέχεια, ακολουθούσε απομάκρυνση της στιβάδας του ορού και κατάψυξη στους -20°C μέχρι την τελική ανάλυση. Τα επίπεδα των κυτταροκινών μετρήθηκαν με enzyme-immunosorbent assay kits (Biosource Europe S.A.). Τα κατώτερα επίπεδα ανίχνευσης ήταν: IL-1α, 1β, 2, 4 και 5: 5pg•mL⁻¹, IL-6, 8, και 10: 2pg•mL⁻¹, TNF-α, MCP1, και EGF: 3pg•mL⁻¹. Η επαναληψιμότητα μελετήθηκε πραγματοποιώντας δύο συνεχόμενες μετρήσεις την ίδια ημέρα σε 15 ανεξάρτητα δείγματα.

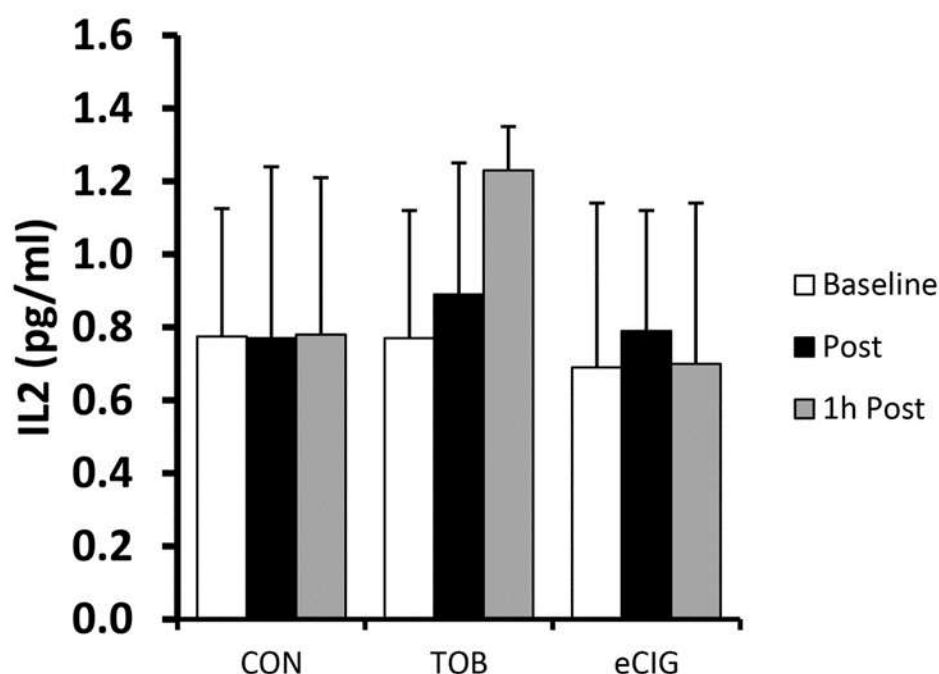
3.2 Στατιστική ανάλυση

Πραγματοποιήθηκε υπολογισμός για τον προσδιορισμό του ελάχιστου απαιτούμενου μεγέθους δείγματος με βάση δεδομένα προηγούμενης μελέτης (Flouris, 2009). Το ελάχιστο απαιτούμενο μέγεθος του δείγματος ήταν 8 συμμετέχοντες. Τεστ Friedman ακολουθούμενα από τεστ Wilcoxon signed-rank χρησιμοποιήθηκαν για να εντοπίσουν πιθανές στατιστικά σημαντικές μεταβολές στο χρόνο (δηλαδή, πριν, αμέσως μετά και μία ώρα μετά το ενεργό ή παθητικό κάπνισμα) σε κάθε κατάσταση. Το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε στο p<0.05.

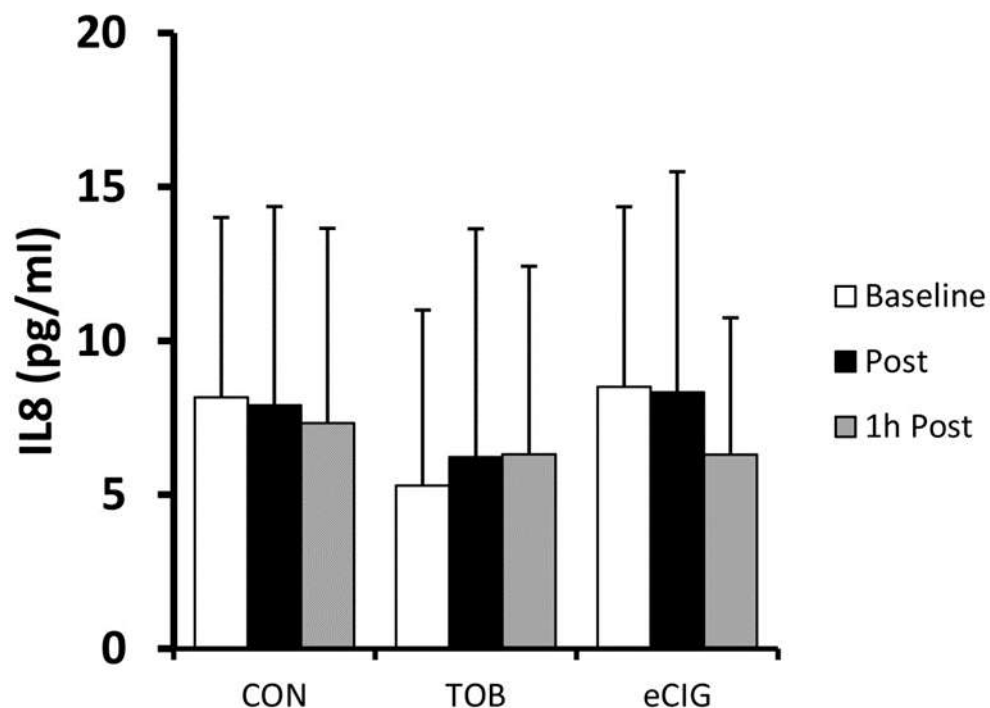
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

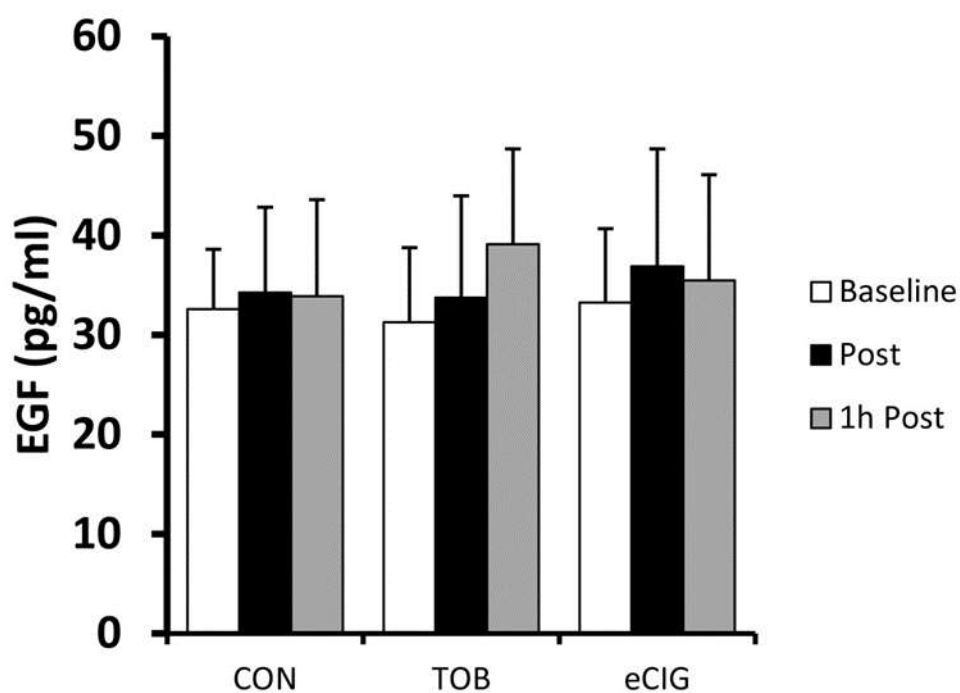
Στους καπνιστές, τα τεστ Friedman ακολουθούμενα από τεστ Wilcoxon signed-rank δεν εντόπισαν στατιστικά σημαντικές μεταβολές στο χρόνο (δηλαδή, πριν, αμέσως μετά και μία ώρα μετά το ενεργητικό κάπνισμα) στην κατάσταση Ελέγχου και την κατάσταση HT σε κανένα από τους παράγοντες που εξετάστηκαν ($p > 0.05$, εικόνες 1-4). Αντίθετα, οι αναλύσεις αυτές εντόπισαν στατιστικά σημαντική αύξηση των παραγόντων IL-2 και EGF μια ώρα μετά το κάπνισμα στην κατάσταση ΣΤ ($p < 0.05$, εικόνες 4.1 – 4.4).



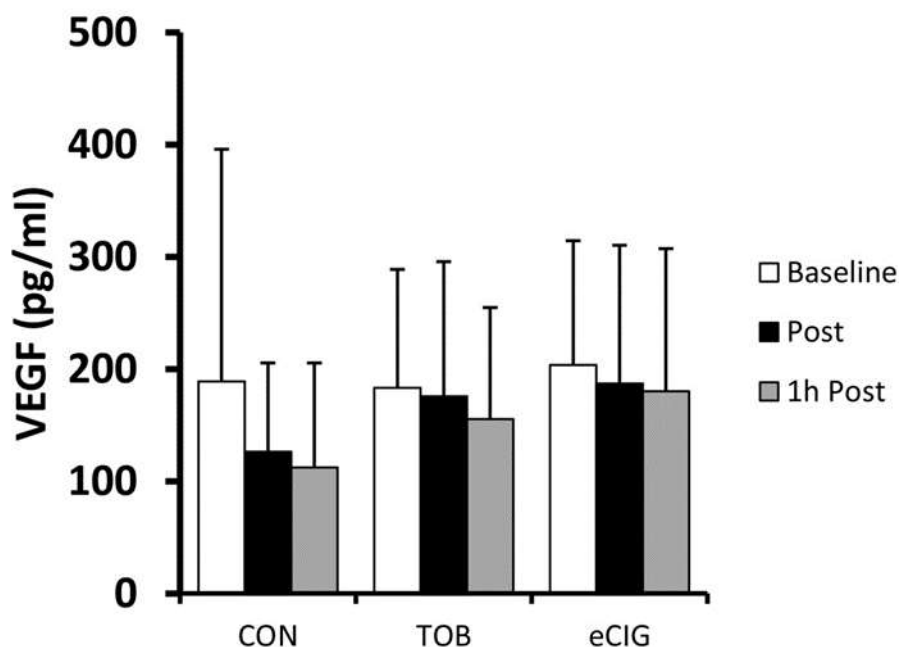
Σχεδιάγραμμα 1. Οι συγκεντρώσεις (μέσος όρος \pm τυπική απόκλιση) της IL-2 πριν, αμέσως μετά και μία ώρα μετά το ενεργητικό κάπνισμα στις καταστάσεις Ελέγχου (CON), ΣΤ (TOB), και HT (eCIG) στους καπνιστές.



Σχεδιάγραμμα 2. Οι συγκεντρώσεις (μέσος όρος \pm τυπική απόκλιση) της IL-8 πριν, αμέσως μετά και μία ώρα μετά το ενεργητικό κάπνισμα στις καταστάσεις Ελέγχου (CON), ΣΤ (TOB), και ΗΤ (eCIG) στους καπνιστές.

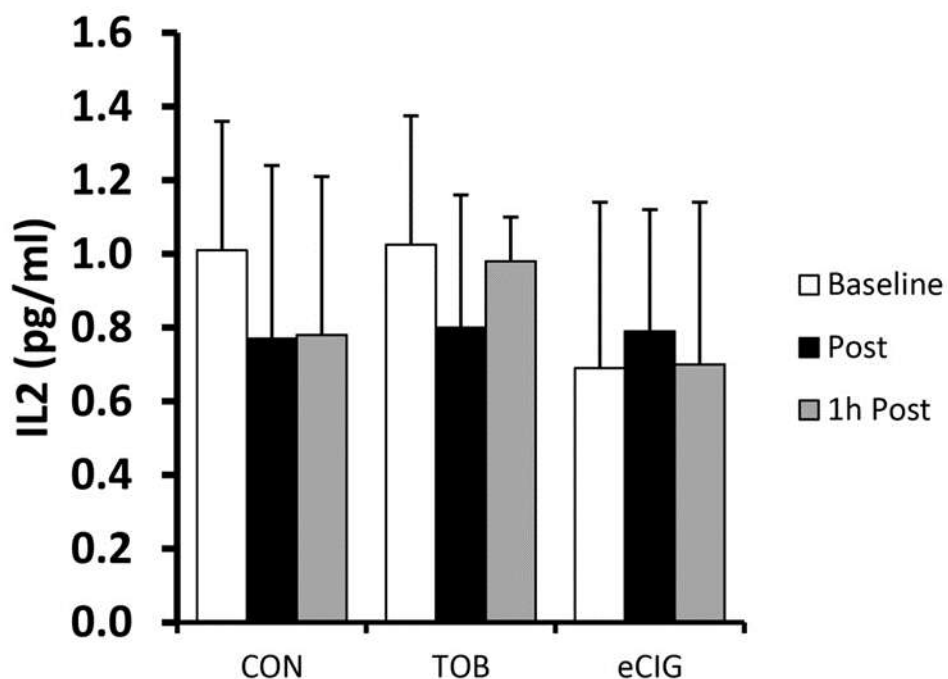


Σχεδιάγραμμα 3. Οι συγκεντρώσεις (μέσος όρος \pm τυπική απόκλιση) του EGF πριν, αμέσως μετά και μία ώρα μετά το ενεργητικό κάπνισμα στις καταστάσεις Ελέγχου (CON), ΣΤ (TOB), και HT (eCIG) στους καπνιστές.

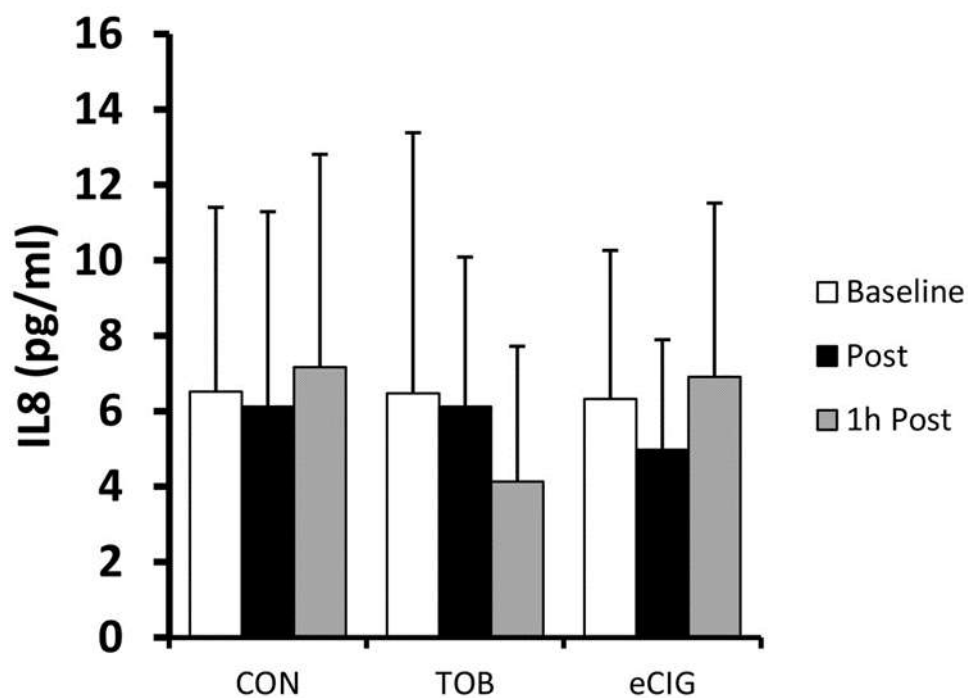


Σχεδιάγραμμα 4. Οι συγκεντρώσεις (μέσος όρος \pm τυπική απόκλιση) του VEGF πριν, αμέσως μετά και μία ώρα μετά το ενεργητικό κάπνισμα στις καταστάσεις Ελέγχου (CON), ΣΤ (TOB), και HT (eCIG) στους καπνιστές.

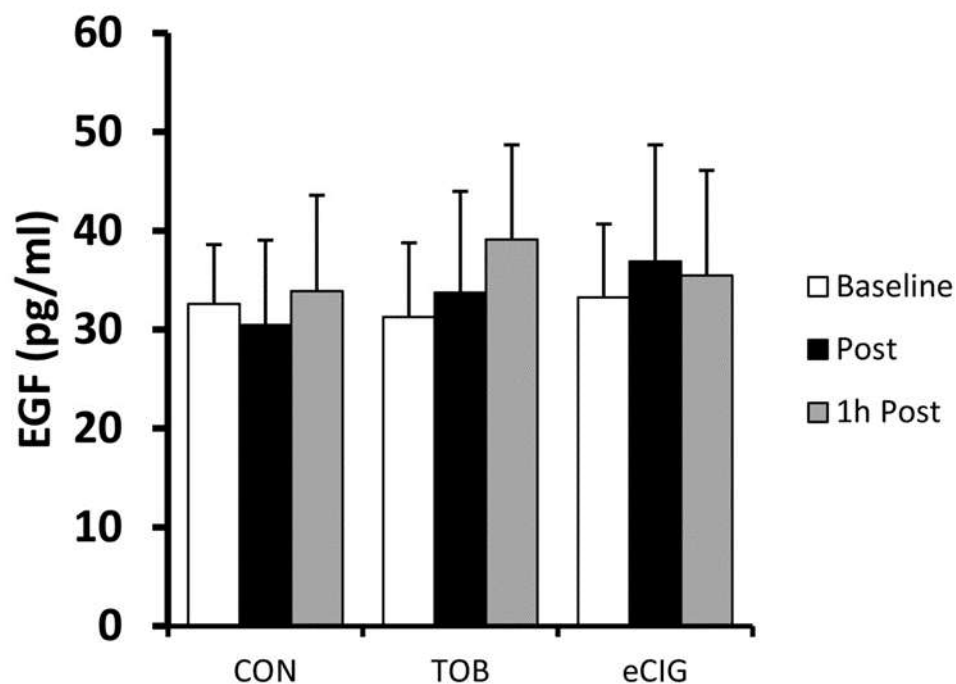
Στους μη-καπνιστές, τα τεστ Friedman ακολουθούμενα από τεστ Wilcoxon signed-rank δεν εντόπισαν στατιστικά σημαντικές μεταβολές στο χρόνο (δηλαδή, πριν, αμέσως μετά και μία ώρα μετά το παθητικό κάπνισμα) στην κατάσταση Ελέγχου και την κατάσταση HT σε κανένα από τους παράγοντες που εξετάστηκαν ($p > 0.05$, εικόνες 5-8). Αντίθετα, οι αναλύσεις αυτές εντόπισαν στατιστικά σημαντική αύξηση του παράγοντα EGF μια ώρα μετά το κάπνισμα στην κατάσταση ΣΤ ($p < 0.05$, εικόνες 4.5 – 4.8).



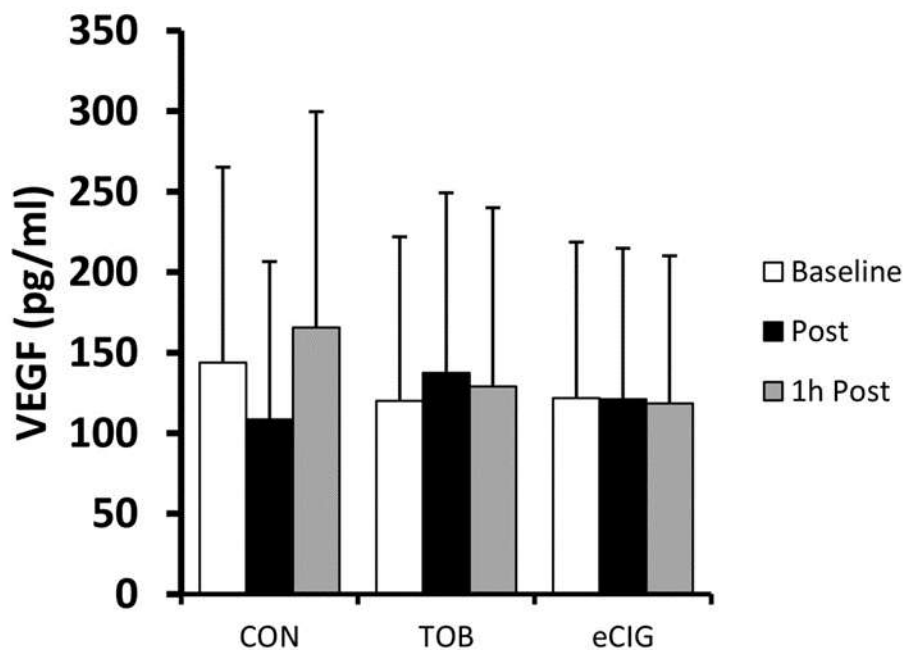
Σχεδιάγραμμα 5. Οι συγκεντρώσεις (μέσος όρος \pm τυπική απόκλιση) της IL-2 πριν, αμέσως μετά και μία ώρα μετά το παθητικό κάπνισμα στις καταστάσεις Ελέγχου (CON), ΣΤ (TOB), και ΗΤ (eCIG) στους μη καπνιστές.



Σχεδιάγραμμα 6. Οι συγκεντρώσεις (μέσος όρος \pm τυπική απόκλιση) της IL-8 πριν, αμέσως μετά και μία ώρα μετά το παθητικό κάπνισμα στις καταστάσεις Ελέγχου (CON), ΣΤ (TOB), και HT (eCIG) στους μη καπνιστές.



Σχεδιάγραμμα 7. Οι συγκεντρώσεις (μέσος όρος \pm τυπική απόκλιση) του EGF πριν, αμέσως μετά και μία ώρα μετά το παθητικό κάπνισμα στις καταστάσεις Ελέγχου (CON), ΣΤ (TOB), και HT (eCIG) στους μη καπνιστές.



Σχεδιάγραμμα 8. Οι συγκεντρώσεις (μέσος όρος \pm τυπική απόκλιση) του VEGF πριν, αμέσως μετά και μία ώρα μετά το παθητικό κάπνισμα στις καταστάσεις Ελέγχου (CON), ΣΤ (TOB), και ΗΤ (eCIG) στους μη καπνιστές.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην συγκεκριμένη έρευνα μελετήθηκε η επίδραση ενεργητικού και παθητικού καπνίσματος ΣΤ και ΗΤ στις ανθρώπινες κυτταροκίνες. Τα αποτελέσματα αποδεικνύουν ότι στους καπνιστές υπήρξε σημαντική αύξηση των παραγόντων IL-2 και EGF μία ώρα μετά το κάπνισμα ενώ δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές στο χρόνο σε κανέναν από τους παράγοντες που εξετάστηκαν στην κατάσταση Ελέγχου και στην κατάσταση ΗΤ. Από την άλλη, στους μη καπνιστές εντοπίστηκε επίσης σημαντική αύξηση του παράγοντα EGF μία ώρα μετά το κάπνισμα στην κατάσταση ΣΤ, ενώ δεν εντοπίστηκαν σημαντικές αλλαγές στον χρόνο σε κανέναν από τους παράγοντες που μελετήθηκαν στην κατάσταση Ελέγχου και στην κατάσταση ΗΤ. Τα αποτελέσματα από την επίδραση του ενεργητικού καπνίσματος ΣΤ στον παράγοντα IL-2 εναρμονίζεται με μία μελέτη (Betsuyakou, 2008) που δείχνει αύξηση των επιπέδων IL-2 μετά από έκθεση σε ενεργητικό κάπνισμα ΣΤ, ενώ μέχρι στιγμής δεν υπάρχουν μελέτες που να έχουν ασχοληθεί με την επίδραση του ενεργητικού καπνίσματος στα επίπεδα του παράγοντα EGF. Σε ένα μεγάλο αριθμό μελετών παρατηρήθηκε αύξηση των κυτταροκινών IL-1, IL-1β, IL-3, IL-4, IL-6, IL-8, MCP-1 και TNF-α στο πλάσμα ή στο βρογχοκυψελιδικό υγρό καπνιστών μετά από έκθεση σε ενεργητικό κάπνισμα ΣΤ (Pessina, 1993; Dye, 1994; Byron, 1994; Kuschner, 1996; Mio, 1997; Ohta, 1998; Helmersson, 2005; Bermudez, 2002; Woodward, 1999; Fujimoto, 2005; O'Donnel, 2006; Papi, 2006b; Wirtz, 2004; Ardite, 2006). Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και στην μελέτη των Gosker et al (2009) και Horvathova et al (2009) όπου εντοπίστηκε αύξηση των κυτταροκινών TNF-α, IL-1β, IL-3 και IL-17 και των IL-6 και TNF-α αντίστοιχα. Ομοίως και στις μελέτες των Beisswenger, 2004, Kode, 2006 και Mio, 1997 παρατηρήθηκε παραγωγή IL-6 και IL-8 από τα επιθηλιακά κύτταρα του αεραγωγού καπνιστών μετά από χρόνιο ενεργητικό κάπνισμα ΣΤ. Ο παράγοντας VEGF μελετήθηκε από διάφορους ερευνητές (Conklin, 2002; Wasada, 1998;

Heeschen, 2001; Koyama, 2002 και Belgore, 2000) οι οποίοι παρατήρησαν αύξηση των επιπέδων του μετά από ενεργητικό κάπνισμα ΣΤ, με εξαίρεση της τελευταίας μελέτης στην οποία δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στα επίπεδα VEGF, πράγμα που έρχεται σε συμφωνία με τα αποτελέσματα της δικής μας μελέτης. Στην βιβλιογραφική ανασκόπηση που πραγματοποιήθηκε από τους Van der Vaart et al (2004) όλες οι μελέτες εκτός από μία (Ruznak, 2001) παρουσίασαν αυξημένη απελευθέρωση IL-8 από ποικίλους τύπους κυττάρων μετά από διαφορετικούς χρόνους έκθεσης σε ενεργητικό κάπνισμα ΣΤ (Mio, 1997 και Witherden, 1997). Τέλος αύξηση των επιπέδων TNF- α , IL-8, IL-1 β και IL-6 παρατηρήθηκε επίσης, στις έρευνες των Quint, 2007; Gamble, 2007; Baraldo, 2004; Bataglia, 2007; Hurbankova, 2012 και Chi, 2012.

Ασφαλώς υπήρξαν αρκετές μελέτες στις οποίες παρατηρήθηκε μείωση των επιπέδων των κυτταροκινών μετά από έκθεση σε ενεργητικό κάπνισμα ΣΤ πράγμα που έρχεται σε αντίθεση με τα αποτελέσματα της δικής μας εργασίας. Πιο συγκεκριμένα στις έρευνες των Yamaguchi, 1989 και 1993; Brown, 1989; Soliman, 1992; Higashimoto, 1992; Dubar, 1993; Twigg, 1994; Sauty, 1994; Wewers, 1998; Ouyang, 2000 και Hagiwara, 2001 εντοπίστηκε μείωση των παραγόντων IL-1, IL-6, TNF- α , IL-8, IL-1 β , IL-2 και IFN- γ . Ομοίως και στις μελέτες των Daniele, 1977; Brown, 1989; Kotani, 2000; Garey, 2004; Lambert, 2005; Michaud, 2005; Thaikoottathil, 2009 και Van Zyl Smit, 2013 παρατηρήθηκε μείωση των επιπέδων των IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN- γ , IL-8 και IL-10.

Τέλος, λίγες ήταν οι μελέτες που δεν εντόπισαν αλλαγές στους παραπάνω παράγοντες (Mills, 1999; McCrea, 1994; Ito, 2001; Gardner, 2004; Mikko, 2009 και Li, 2009).

Όπως έχει ήδη ειπωθεί στους μη καπνιστές δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στην κατάσταση Ελέγχου και στην κατάσταση HT ενώ παρατηρήθηκε αύξηση του παράγοντα EGF μία ώρα μετά την έκθεση σε παθητικό κάπνισμα στην κατάσταση ΣΤ. Οι περισσότερες μελέτες υποστηρίζουν ότι η έκθεση υγιών μη καπνιστών σε παθητικό κάπνισμα ΣΤ προκαλεί αύξηση

των κυτταροκινών (Aicher, 2003), και πιο συγκεκριμένα της IL-4 (El Nawawy, 1996) του VEGF (Heeschen, 2001), των VEGF και MCP-1 (Zhu, 2003), της IL-13 (Feleszko, 2006), του TNF- α (Zhang, 2008), των IL-4 και TNF- α (Meghani, 2012) και των IL-1 β , IL-4, IL-5 και IFN- γ (Wilson, 2012). Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα της επίδρασης του παθητικού καπνίσματος ΣΤ σε ποντίκια, όπου εντοπίστηκε αύξηση των TNF- α , IL-6 και IL-1 β (Zhang 2002), αύξηση της IL-1 β (Castro, 2004) και αύξηση των MCP-1, IL-12 και TNF- α , με μείωση όμως της IL-4 (Yang, 2007). Ο παράγοντας EGF είτε δεν μελετήθηκε είτε δεν μεταβλήθηκε. Όλα αυτά βέβαια έρχονται σε αντίθεση με τα αποτελέσματα της δικής μας μελέτης. Μόνο δύο μελέτες ασχολήθηκαν με τις άμεσες επιπτώσεις του παθητικού καπνίσματος και αυτές πραγματοποιήθηκαν από τον Φλουρή και τους συνεργάτες του (Flouris, 2008 & 2009). Στην πρώτη από αυτές το παθητικό κάπνισμα προκάλεσε αύξηση των γονάδων και στα δύο φύλα και αύξηση των θυρεοειδικών ορμονών και των επιπέδων των IL-1 β , IL-4 και TNF- α στους άνδρες. Στην δεύτερη μελέτη εντοπίστηκε μείωση της πνευμονικής λειτουργίας και αύξηση των επιπέδων των IL-4, IL-5, IL-6, TNF- α και IFN- γ . Δυστυχώς δεν υπάρχουν μελέτες σχετικά με τις επιπτώσεις του ενεργητικού και παθητικού καπνίσματος HT στις ανθρώπινες κυτταροκίνες, ενώ είναι ελάχιστες οι πληροφορίες που διαθέτουμε σχετικά με τις επιπτώσεις του HT στην ευρύτερη ανθρώπινη υγεία.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

Συμπερασματικά λοιπόν και με βάση τα παραπάνω η έκθεση στο ενεργητικό και παθητικό κάπνισμα ΣΤ προκαλεί αύξηση των κυτταροκινών IL-2 και EGF στον ορό μία ώρα μετά, ενώ η έκθεση στο ενεργητικό και παθητικό κάπνισμα HT δεν προκαλεί καμία μεταβολή στα επίπεδα των παραπάνω κυτταροκινών.

Παρά το γεγονός ότι τα HT φαίνεται να είναι λιγότερο επικίνδυνα από τα ΣΤ και να μην προκαλούν σημαντικές επιπτώσεις στην ανθρώπινη υγεία, υπάρχουν ελάχιστες πληροφορίες σχετικά με τα πλεονεκτήματα και τους κινδύνους από την μακροπρόθεσμη χρήση τους.

Επίσης, δεν υπάρχουν ισχυρές αποδείξεις ότι το κάπνισμα HT μπορεί να συμβάλλει αποτελεσματικά και με ασφάλεια στην διακοπή του καπνίσματος ΣΤ. Εξάλλου είναι γνωστό ότι κανένα HT δεν έχει πάρει έγκριση από το US FDA ως μέσο διακοπής του καπνίσματος.

Λίγες είναι και οι πληροφορίες που υπάρχουν σχετικά με την επίδραση του HT στην υγεία του δημόσιου κοινού, ενώ οι επιπλέον ανησυχίες που προκύπτουν αφορούν στην αβεβαιότητα που υπάρχει σχετικά με τους υπάρχοντες νόμους για το HT, στην αυξανόμενη χρήση του από νέα άτομα και στις επιθετικές δραστηριότητες πώλησης που εφαρμόζονται από τους κατασκευαστές και τους διανομείς HT.

Ως εκ τούτου απαιτείται η διεξαγωγή ενδεδειγμένης έρευνας ώστε να εξεταστούν τόσο οι άμεσες όσο και οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις του ατμίσματος HT στην ανθρώπινη υγεία και να καθοριστεί η ασφάλεια των HT. Ιδιαίτερα σημαντικές είναι οι πληροφορίες που προκύπτουν από πειράματα όπου πραγματοποιείται σύγκριση μεταξύ καπνίσματος ΣΤ και ατμίσματος HT. Αυτές οι μελέτες θα πρέπει να είναι ανεξάρτητες και μη χρηματοδοτούμενες από τις βιομηχανίες HT ώστε να είναι αξιόπιστες και ειλικρινείς.

Είναι προφανές ότι τα HT πολύ γρήγορα μετατρέπονται σε μία νέα βιομηχανία καπνού, που θα μπορούσε να μειώσει την συχνότητα του καπνίσματος ΣΤ. Είναι επίσης, δυνατό τα HT να

αυξήσουν ή να μειώσουν μελλοντικά τον εθισμό στη νικοτίνη. Μέχρι, όμως, να υπάρξουν ισχυρές και ξεκάθαρες αποδείξεις για την ασφάλεια των HT οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να συμβουλεύονται την υπάρχουσα βιβλιογραφία ώστε να καταλήγουν σε αποφάσεις που να διασφαλίζουν την ανθρώπινη υγεία και να ελαχιστοποιούν τις δυνητικές αρνητικές επιπτώσεις των HT τόσο στην δημόσια υγεία όσο και στην υγεία των ασθενών τους.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Dunhill, A. H. (1981). *The gentle art of smoking*. London: Max Reinhardt.
2. U.S. Department of Health and Human Services. *How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease. A report of the Surgeon General*. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers of Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2010.
3. U.S. Department of Health and Human Services. *The Health Consequences of Smoking: A report of the Surgeon General*. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers of Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2004.
4. Öberg, M. Woodward, A. Jaakkola, M. S. Peruga, A. Prüss-Ustün, A. *Global estimate of the burden of disease from second-hand smoke*. Geneva, World Health Organization, 2010.
5. Pontikides, N. Krassas, G. (2002). Influence of cigarette smoking on thyroid function, goiter formation and autoimmune thyroid disorders. *Hormones*, 1, 91–98.
6. Hon, L. (2005). A non-smokable electronic spray cigarette (CA 2518174). (Patent notice). *Canadian Patent Office Record*, 133, 129.
7. Trtchounian, A. Talbot, P. (2010). Electronic nicotine delivery systems: is there a need for regulation? *Tobacco Control*, 20, 47–52.
8. Trtchounian, A. Williams, M. Talbot, P. (2010). Conventional and electronic cigarettes (e-cigarettes) have different smoking characteristics. *Nicotine & Tobacco Research*, 12, 905–912.

9. Laugesen, M. (2008). *Safety report on Ruyan e-cigarette, cartridge and inhaled aerosol*. Health New Zealand Ltd.: Christchurch, New Zealand. Available from www.healthnz.co.nz
10. Leondiadis, L. (2009). *Results of chemical analyses in NOBACCO electronic cigarette refills*. Mass Spectrometry and Dioxin Analysis Laboratory, National Centre for Scientific Research (“Demokritos”): Athens, Greece.
11. Westenberger, B.J. (2009). *Evaluation of e-cigarettes*. US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research.
12. Food and Drug Administration. (2009). *FDA and Public Health Experts Warn About Electronic Cigarettes*. Available from: <http://www.fda.gov>.
13. Vansickel, A.R. Cobb, C.O. Weaver, M.F. Eissenberg, T.E. (2010). A clinical laboratory model for evaluating the acute effects of electronic “cigarettes”: nicotine delivery profile and cardiovascular and subjective effects. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 19(8), 1945–1953.
14. Bullen, C. McRobbie, H. Thornley, S. Glover, M. Lin, R. Laugesen, M. (2010). Effect of an electronic nicotine delivery device (e cigarette) on desire to smoke and withdrawal, user preferences and nicotine delivery: randomized cross-over trial. *Tob Control*, 19, 98–103
15. Flouris, A. Vardavas, C. Metsios, G. Tsatsakis, A. Koutedakis, Y. (2010). Biological evidence for the acute health effects of secondhand smoke exposure. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 298, L3–L12.
16. Flouris, A. (2009). Acute health effects of passive smoking. *Inflammation & Allergy - Drug Targets*, 8, 319–320.

17. Tanni SE, Pelegrino NR, Angeleli AY, Correa C, Godoy I. Smoking status and tumor necrosis factor-alpha mediated systemic inflammation in COPD patients. *J Inflamm (Lond)* 2010; 7:29.
18. Conklin BS, Zhao W, Zhong D-S, Chen CH: Nicotine and cotinine upregulate vascular endothelial growth factor expression in endothelial cells. *Am J Pathol* 2002; 160: 413–418.
19. Fukayama, H. Nasu, M. Murakami, S. Sugawara, M. (1992). Examination of antithyroid effects of smoking products in cultured thyroid follicles: only thiocyanate is a potent antithyroid agent. *Acta. Endocrinol. (Copenh)*, 127, 520-5.
20. World Health Organization. (2011). *WHO Report on the global tobacco epidemic. Warning about the dangers of tobacco.* Available from: http://www.who.int/tobacco/global_report/2011/en/
21. Borgerding, M. Klus, H. (2005). Analysis of complex mixtures—cigarette smoke. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 57, 43–73.
22. Fowels, J. Bates, M. Noiton, D. (2000). *The chemical constituents in cigarettes and cigarette smoke: priorities for harm reduction. A report to the New Zealand Ministry of Health.* Available from: [http://www.moh.govt.nz/moh.nsf/pagescm/1003/\\$File/chemicalconstituentscigarettespriorities.pdf](http://www.moh.govt.nz/moh.nsf/pagescm/1003/$File/chemicalconstituentscigarettespriorities.pdf)
23. Guerin, M.R. Jenkins, R.A. Tomkins, B.A. (1992). Mainstream and sidestream cigarette smoke. In Eisenberg M. Chelsea, MI: Lewis Publishers, *The Chemistry of Environmental Tobacco Smoke: Composition and Measurement*, (pp. 43–62).
24. California Environmental Protection Agency. (2005). *Proposed Identification of Environmental Tobacco Smoke as a Toxic Air Contaminant. Part A- Exposure*

Assessment. Sacramento, CA: California Environmental Protection Agency, Office of Environmental Health Hazard Assessment.

25. U.S. Department of Health and Human Services. (2010). How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioural Basis for Smoking-Attributable Disease. A Report of the Surgeon General.
26. Vineis, P. (1991). Black (air-cured) and blond (flue-cured) tobacco and cancer risk. I: Bladder cancer. *European Journal of Cancer*, 27, 1491–1493.
27. Melikian, A.A. Prahallad, A.K. Hoffmann, D. (1993). Urinary trans, trans-muconic acid as an indicator of exposure to benzene in cigarette smokers. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, 2, 47–51.
28. Pryor, W.A. Stone, K. Zang, L.Y. Bermudez, E. (1998). Fractionation of aqueous cigarette tar extracts: fractions that contain the tar radical cause DNA damage. *Chem Res Toxicol*, 11, 441–448.
29. International Agency for Research on Cancer. (2004). *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Tobacco Smoke and Involuntary Smoking*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 83.
30. Yamaguchi, E. Okazaki, N. Itoh, A. Abe, S. Kawakami, Y. Okuyama, H. (1989). Interleukin 1 production by alveolar macrophages is decreased in smokers. *Am Rev Respir Dis*, 140, 397–402.
31. Brown, G.P. Iwamoto, G.K. Monick, M.M. Hunninghake, G.W. (1989). Cigarette smoking decreases interleukin 1 release by human alveolar macrophages. *Am J Physiol*, 256, C260–264.
32. Soliman, D.M. Twigg, H.L. III. (1992). Cigarette smoking decreases bioactive interleukin-6 secretion by alveolar macrophages. *Am J Physiol*, 263, L471–478.

33. Higashimoto, Y. Shimada, Y. Fukuchi, Y. Ishida, K. Shu, C. Teramoto, S. Sudo, E. Matsuse, T. Orimo, H. (1992). Inhibition of mouse alveolar macrophage production of tumour necrosis factor alpha by acute in vivo and in vitro exposure to tobacco smoke. *Respiration*, 59, 77–80.
34. Francus, T. Romano, P.M. Manzo, G. Fonacier, L. Arango, N. Szabo, P. (1992). IL-1, IL-6, and PDGF mRNA expression in alveolar cells following stimulation with a tobacco-derived antigen. *Immunol*, 145(1), 156–174.
35. Dubar, V. Gosset, P. Aerts, C. Voisin, C. Wallaert, B. Tonnel, A.B. (1993). In vitro acute effects of tobacco smoke on tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 production by alveolar macrophages. *Exp Lung Res*, 19(3), 345–359.
36. Pessina, G.P. Paulesu, L. Corradeschi, F. Luzzi, E. Tanzini, M. Aldinucci, C. Stefano, A.D. Bocci, V. (1993). Chronic cigarette smoking enhances spontaneous release of tumour necrosis factor- α from alveolar macrophages of rats. *Mediators Inflamm*, 2(6), 423–428.
37. Yamaguchi, E. Itoh, A. Furuya, K. Miyamoto, H. Abe, S. Kawakami, Y. (1993). Release of tumour necrosis factor- α from human alveolar macrophages is decreased in smokers. *Chest*, 103, 479–483.
38. Twigg, H.L. III Soliman, D.M. Spain, B.A. (1994). Impaired alveolar macrophage accessory cell function and reduced incidence of lymphocytic alveolitis in HIV-infected patients who smoke. *AIDS*, 8, 611–618.
39. Dye, J.A. Adler, K.B. (1994). Effects of cigarette smoke on epithelial cells of the respiratory tract. *Thorax*, 49, 825–834.
40. Sauty, A. Mauel, J. Philippeaux, M.M. Leuenberger, P. (1994). Cytostatic activity of alveolar macrophages from smokers and nonsmokers: role of interleukin-1 beta,

- interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 11(5), 631–637.
41. Byron, K.A. Varigos, G.A. Wootton, A.M. (1994). IL4 production is increased in cigarette smokers. *Clin Exp Immunol*, 95(2), 333–336.
 42. Kuschner, W.G. D'Alessandro, A. Wong, H. Blanc, P.D. (1996). Dose-dependent cigarette smoking-related inflammatory responses in healthy adults. *Eur Respir J*, 9(10), 1989–1994.
 43. Mio, T. Romberger, D.J. Thompson, A.B. Robbins, R.A. Heires, A. Rennard, S.I. IL-8 concentration was greater in the proximal, bronchial samples than in distal, alveolar samples, and IL-8 in BAL from smokers was higher than in BAL from nonsmokers. *Am J Respir Crit Care Med*, 155(5), 1770–1776.
 44. Wewers, M.D. Diaz, P.T. Wewers, M.E. Lowe, M.P. Nagaraja, H.N. Clanton, T.L. (1998). Cigarette smoking in HIV infection induces a suppressive inflammatory environment in the lung. *Am J Respir Crit Care Med*, 158, 1543–1549.
 45. Ohta, T. Yamashita, N. Maruyama, M. Sugiyama, E. Kobayashi, M. (1998). Cigarette smoking decreases interleukin-8 secretion by human alveolar macrophages. *Respir Med*, 92, 922–927.
 46. Mills, P.R. Davies, R.J. Devalia, J.L. Airway epithelial cells, cytokines, and pollutants. *Am J Respir Crit Care Med*, 160, S38–S43.
 47. Mikuniya, T. Nagai, S. Tsutsumi, T. Morita, K. Mio, T. Satake, N. Izumi, T. (1999). Proinflammatory or regulatory cytokines released from BALF macrophages of healthy smokers. *Respiration*, 66(5), 419–426.
 48. Ouyang, Y. Virasch, N. Hao, P. Aubrey, M.T. Mukerjee, N. Bierer, B.E. Freed, B.M. (2000). Suppression of human IL-1beta, IL-2, IFN-gamma, and TNF-alpha production by cigarette smoke extracts. *J Allergy Clin Immunol*, 106, 280–287.

49. Hagiwara, E. Takahashi, K.I. Okubo, T. Ohno, S. Ueda, A. Aoki, A. Odagiri, S. Ishigatsubo, Y. (2001). Cigarette smoking depletes cells spontaneously secreting Th(1) cytokines in the human airway. *Cytokine*, 14, 121–126.
50. Daniele, R.P. Dauber, J.H. Altose, M.D. Rowlands, D.T. Jr Gorenberg, D.J. (1977). Lymphocyte studies in asymptomatic cigarette smokers. A comparison between lung and peripheral blood. *Am Rev Respir Dis*, 116, 997–1005.
51. Brown, G.P. Iwamoto, G.K. Monick, M.M. Hunninghake, G.W. (1989). Cigarette smoking decreases interleukin 1 release by human alveolar macrophages. *Am J Physiol*, 256, C260–264.
52. McCrea, K.A. Ensor, J.E. Nall, K. Bleecker, E.R. Hasday, J.D. (1994). Altered cytokine regulation in the lungs of cigarette smokers. *Am J Respir Crit Care Med*, 150, 696–703.
53. Kotani, N. Hashimoto, H. Sessler, D.I. Yoshida, H. Kimura, N. Okawa, H. Muraoka, M. Matsuki, A. (2000). Smoking decreases alveolar macrophage function during anaesthesia and surgery. *Anaesthesiology*, 92, 1268–1277.
54. Ito, K. Lim, S. Caramori, G. Chung, K.F. Barnes, P.J. Adcock, I.M. (2001). Cigarette smoking reduces histone deacetylase 2 expression, enhances cytokine expression, and inhibits glucocorticoid actions in alveolar macrophages. *FASEB J*, 15(6), 1110–1112.
55. Churg, A. Dai, J. Tai, H. Xie, C. Wright, J.L. (2002). Tumour necrosis factor-alpha is central to acute cigarette smoke-induced inflammation and connective tissue breakdown. *Am J Respir Crit Care Med*, 166(6), 849–854.
56. Conklin, B.S. Zhao, W. Zhong, D.S. Chen, C. (2002). Nicotine and Cotinine Up-Regulate Vascular Endothelial Growth Factor Expression in Endothelial Cells. *Am J Pathol*, 160(2), 413–418.

57. Belgore, F.M. Lip, G.Y. Blann, A.D. (2000). Vascular endothelial growth factor and its receptor, Flt-1, in smokers and non-smokers. *Br J Biomed Sci*, 57(3), 207–213.
58. Wasada, T. Kawahara, R. Katsumori, K. Naruse, M. Omori, Y. (1998). Plasma concentration of immunoreactive vascular endothelial growth factor and its relation to smoking. *Metabolism*, 47(1), 27–30.
59. Takigawa, N. Segawa, Y. Fujimoto, N. Hotta, K. Eguchi, K. Elevated vascular endothelial growth factor levels in sera of patients with lung cancer. *Anticancer Res*, 18(2B), 1251–1254.
60. Heeschen, C. Jang, J.J. Weis, M. Pathak, A. Kaji, S. Hu, R.S. Tsao, P.S. Johnson, F.L. Cooke, J.P. (2001). Nicotine stimulates angiogenesis and promotes tumor growth and atherosclerosis. *Nat Med*, 7(7), 833–839.
61. Koyama, S. Sato, E. Haniuda, M. Numanami, H. Nagai, S. Izumi, T. (2002). Decreased level of vascular endothelial growth factor in bronchoalveolar lavage fluid of normal smokers and patients with pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 166(3), 382–385.
62. Garey, K.W. Neuhauser, M.M. Robbins, R.A. Danziger, L.H. Rubinstein, I. (2004). Markers of inflammation in exhaled breath condensate of young healthy smokers. *Chest*, 125(1), 22–26..
63. Van der Vaart, H. Postma, D.S. Timens, W. Ten Hacken, N.H. (2004). Acute effects of cigarette smoke on inflammation and oxidative stress: a review. *Thorax*, 59(8), 713–721.
64. Wright, J.L. Farmer, S.G. Churg A. (2002). Synthetic serine elastase inhibitor reduces cigarette smoke-induced emphysema in guinea pigs. *Am J Respir Crit Care Med*, 166, 954–960.

65. Churg, A. Wang, R.D. Tai, H. Wang, X. Xie. C. Dai, J. Shapiro, S.D. Wright, J.L. (2003). Macrophage metalloelastase mediates acute cigarette smoke-induced inflammation via tumor necrosis factor- α release. *Am J Respir Crit Care Med*, 167, 1083–1089.
66. Rusznak, C. Sapsford, R.J. Devalia, J.L. Shah, S.S. Hewitt, E.L. Lamont, A.G. Davies, R.J. Lozewicz, S. (2001). Interaction of cigarette smoke and house dust mite allergens on inflammatory mediator release from primary cultures of human bronchial epithelial cells. *Clin Exp Allergy*, 31(2), 226–238.
67. Mio, T. Romberger, D.J. Thompson, A.B. Robbins, R.A. Heires, A. Rennard, S.I. (1997). Cigarette smoke induces interleukin-8 release from human bronchial epithelial cells. *Am J Respir Crit Care Med*, 155, 1770–1776.
68. Witherden, I.R. Goldstraw, P. Pastorino, U. Tetley, T.D. (1997). Interleukin-8 release by primary human alveolar type II cells in vitro: effect of neutrophil elastase and cigarette smoke. *Respir Med*, 91, A27.
69. Pessina, G.P. Paulesu, L. Corradeschi, F. Aldinucci, C. Luzzi, E. Bocci, V. (1996). Pulmonary catabolism of interleukin 6 evaluated by lung perfusion of normal and smoker rats. *J Pharm Pharmacol*, 48, 1063–1067.
70. Hockertz, S. Emmendorffer, A. Scherer, G. Ruppert, T. Daube, H. Tricker, A.R. Adlkofer, F. (1994). Acute effects of smoking and high experimental exposure to environmental tobacco smoke (ETS) on the immune system. *Cell Biol Toxicol*, 10, 177–190.
71. Tardif, J. Borgeat, P. Laviolette, M. (1990). Inhibition of human alveolar macrophage production of leukotriene B₄ by acute in vitro and in vivo exposure to tobacco smoke. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2, 155–161.

72. Lambert, C. McCue, J. Portas, M. Ouyang, Y. Li, J. Rosano, T.G. Lazis, A. Freed, B.M. (2005). Acrolein in cigarette smoke inhibits T-cell responses. *J Allergy Clin Immunol*, 116(4), 916–922.
73. Becker, J.C. Varki, N. Gillies, S.D. Furukawa, K. Reisfeld, R.A. (1996). An antibody interleukin 2 fusion protein overcomes tumour heterogeneity by induction of a cellular immune response. *Proc Natl Acad Sci USA*, 93, 7826–7831.
74. Merimsky, O. Gez, E. Weitzen, R. Nehushtan, H. Rubinov, R. Hayat, H. Peretz, T. Ben-Shahar, M. Biran, H. Katsenelson, R. Mermershtein, V. Loven, D. Karminsky, N. Neumann, A. Matcejevsky, D. Inbar, M. (2004). Targeting pulmonary metastases of renal cell carcinoma by inhalation of interleukin-2. *Ann Oncol*, 15, 610–612.
75. Kataki, A. Scheid, P. Piet, M. Marie, B. Martinet, N. Martinet, Y. Vignaud, J.M. (2002). Tumour infiltrating lymphocytes and macrophages have a potential dual role in lung cancer by supporting both host-defence and tumour progression. *J Lab Clin Med*, 140, 320–328.
76. Hess, S.D. Egilmez, N.K. Bailey, N. Anderson, T.M. Mathiowitz, E. Bernstein, S.H. Bankert, R.B. (2003). Humans CD41 T cells present within the microenvironment of human lung tumours are mobilized by the local and sustained release of IL-12 to kill tumours in situ by indirect effects of IFN- γ . *J Immunol*, 170, 400–412.
77. Woolard, M.D. Hodge, L.M. Jones, H.P. Schoeb, T.R. Simecka, J.W. (2004). The upper and lower respiratory tracts differ in their requirement of IFN- γ and IL-4 in controlling respiratory Mycoplasma infection and disease. *J Immunol*, 172, 6875–6883.
78. Wolf, F. Michaud, K. Anderson, J. Urbansky, K. (2004). Tuberculosis infection with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy. *Arthritis Rheum*, 50, 372–379.

79. Moszczynski, P. Zabinski, Z. Moszczynski, P. Jr. Rutowski, J. Slowinski, S. Tabarowski, Z. (2001). Immunological findings in cigarette smokers. *Toxicol Lett*, 118, 121–127.
80. Helmersson, J. Larsson, A. Vessby, B. Basu, S. (2005). Active smoking and a history of smoking are associated with enhanced prostaglandin F(2 α), interleukin-6 and F2-isoprostane formation in elderly men. *Atherosclerosis*, 181, 201–207.
81. Bermudez, E.A. Rafai, N. Buring, J.E. Manson, J.E. Ridker, P.M. (2002). Relation between markers of systemic vascular inflammation and smoking in women. *Am J Cardiol*, 89, 1117–1119.
82. Woodward, M. Rumley, A. Tunstall-Pedoe, H. Lowe, G.D. (1999). Associations of blood rheology and interleukin-6 with cardiovascular risk factors and prevalent cardiovascular disease. *Br J Haematol*, 104, 246–257.
83. Wirtz, P.H. von Kanel, R. Kunz-Ebrecht, S. Ehlert, U. Fischer, J.E. (2004). Enhanced glucocorticoid sensitivity of cytokine release from circulating leukocytes stimulated with lipopolysaccharide in healthy male smokers. *Brain Behav Immun*, 18, 536–543.
84. Gander, M.L. Fischer, J.E. Maly, F.E. von Känel, R. (2004). Effect of the G-308A polymorphism of the tumour necrosis factor (TNF)- α gene promoter site on plasma levels of TNF- α and C-reactive protein in smokers: a cross-sectional study. *BMC Cardiovasc Disord*, 4, 17.
85. Fujimoto, K. Yasuo, M. Urushibata, K. Hanaoka, M. Koizumi, T. Kubo, K. (2005). Airway inflammation during stable and acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*, 25(4), 640–646.
86. O'Donnell, R. Breen, D. Wilson, S. Djukanovic, R. (2006). Inflammatory cells in the airways in COPD. *Thorax*, 61(5), 448–454.

87. Papi, A. Luppi, F. Franco, F. Fabbri, L.M. (2006b). Pathophysiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*, 3(3), 245–251.
88. Taraseviciene-Stewart, L. Voelkel, N.F. (2008). Molecular pathogenesis of emphysema. *J Clin Invest*, 118, 394–402.
89. Mac Callum, P.K. (2005). Markers of hemostasis and systemic inflammation in heart disease and atherosclerosis in smokers. *Proc Am Thorac Soc*, 2, 34–43.
90. Hunninghake DB. (2005). Cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*, 2, 44–49.
91. Betsuyaku, T. Hamamura, I. Hata, J. Takahashi, H. Mitsuhashi, H. Adair-Kirk, T.L. Senior, R.M. Nishimura, M. (2008). Bronchiolar chemokine expression is different after single versus repeated cigarette smoke exposure. *Respir Res*, 9, 7.
92. Beisswenger, C. Platz, J. Seifart, C. Vogelmeier, C. Bals, R. (2004). Exposure of differentiated airway epithelial cells to volatile smoke in vitro. *Respiration*, 71(4), 402–409.
93. Kode, A. Yang, S.R. Rahman, I. (2006). Differential effects of cigarette smoke on oxidative stress and proinflammatory cytokine release in primary human airway epithelial cells and in a variety of transformed alveolar epithelial cells. *Respir Res*, 7, 132.
94. Gosker, H.R. Langen, R.C. Bracke, K.R. Joos, G.F. Brusselle, G.G. Steele, C. Ward, K.A. Wouters, E.F. Schols, A.M. (2009). Extrapulmonary manifestations of chronic obstructive pulmonary disease in a mouse model of chronic cigarette smoke exposure. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 40, 710–716.
95. Ardite, E. Peinado, V.I. Rabinovich, R.A. Fernandez-Checa, J.C. Roca, J. Barbera, J.A. (2006). Systemic effects of cigarette smoke exposure in the guinea pig. *Respir Med*, 100, 1186–1194.

96. Horvathova, M. Jahnova, E. Szabova, M. Tulinska, M. Kuricova, M. Liskova, A. Volkovova, K. Dusinska, M. (2009). The relationship between cell surface markers, cytokines, ageing, and cigarette smoking. *Bratisl Lek Listy*, 110(7), 394–400.
97. Mikko, M. Wahlström, J. Grunewald, J. Magnus Sköld, C. (2009). Hypoxia but not cigarette smoke modulates VEGF secretion from human T cells. *Growth Factors*, 27(6), 352–361.
98. Lee, M.H. Chung, S.W. Kang, B.Y. Kim, K.M. Kim, T.S. (2002). Hydroquinone, a reactive metabolite of benzene, enhances interleukin-4 production in CD4⁺T cells and increases immunoglobulin E levels in antigen-primed mice. *Immunology*, 106(4), 496–502.
99. Choi, J.M. Cho, Y.C. Cho, W.J. Kim, T.S. Kang, B.Y. (2008). Hydroquinone, a major component in cigarette smoke, reduces IFN-gamma production in antigen-primed lymphocytes. *Arch Pharm Res*, 31(3), 337–341.
100. Michaud, S.E. Menard, C. Guy, L.G. Gennaro, G. Rivard, A. (2003). Inhibition of hypoxia-induced angiogenesis by cigarette smoke exposure: Impairment of the HIF-1 α /VEGF pathway. *Faseb J*, 17(9), 1150–1152.
101. Thaikoottathil, J.V. Martin, R.J. Zdunek, J. Weinberger, A. Rino, J.G. Chu, H.W. (2009). Cigarette smoke extract reduces VEGF in primary human airway epithelial cells. *Eur Respir J*, 33(4), 835–843.
102. Li, Y.T. He, B. Wang, Y.Z. (2009). Exposure to cigarette smoke upregulates AP-1 activity and induces TNF- α overexpression in mouse lungs. *Inhalation Toxicology*, 21(7), 641–647.
103. Quint, J.K. Wedzicha, J.A. (2007). The neutrophil in chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*, 119, 1065–1071.

104. Gamble, E. Grootendorst, D.C. Hattotuwa, K. O'Shaughnessy, T. Ram, F.S.F. Qiu, Y. Zhu, J. Vignola, A.M. Kroegel, C. Morell, F. Pavord, I.D. Rabe, K.F. Jeffery, P.K. Barnes, N.C. (2007). Airway mucosal inflammation in COPD is similar in smokers and ex-smokers: a pooled analysis. *Eur Respir J*, 30, 467–471.
 105. Baraldo, S. Turato, G. Badin, C. Bazzan, E. Beghe, B. Zuin, R. Calabrese, F. Casoni, G. Maestrelli, P. Papi, A. Fabbri, L. Saetta, M. (2004). Neutrophilic infiltration within the airway smooth muscle in patients with COPD. *Thorax*, 59, 308–312.
 106. Battaglia, S. Mauad, T. van Schadewijk, A.M. Vignola, A.M. Rabe, K.F. Bellia, V. Sterk, P.J. Hiemstra, P.S. (2007). Differential distribution of inflammatory cells in large and small airways in smokers. *J Clin Pathol*, 60, 907–911.
 107. Hurbánková, M. Cerná, S. Beno, M. Wimmerová, S. Moricová, S. (2012). The influence of cigarette smoke on the selected bronchoalveolar cells in experiment. *Cent Eur J Public Health*, 20(1), 54–57.
 108. Chi, D.S. Lin, T.C. Hall, K. Ha, T. Li, C. Wu, Z.D. Soike, T. Krishnaswamy, G. (2012). Enhanced effects of cigarette smoke extract on inflammatory cytokine expression in IL-1 β -activated human mast cells were inhibited by Baicalein via regulation of the NF- κ B pathway. *Clin Mol Allergy*, 10, 3.
 109. Van Zyl-Smit, R.N. Binder, A. Meldau, R. Semple, P.L. Evans, A. Smith, P. Bateman, E.D. Dheda, K. (2014). Cigarette smoke impairs cytokine responses and BCG containment in alveolar macrophages. *Thorax*, 69(4), 363–370.
- (Άμεσες επιπτώσεις παθητικού καπνίσματος στις κυτταροκίνες)
110. El-Nawawy, A. Soliman, A.T. El-Azzouni, O. El-Sayed, A. Soheir, D. El-Sayed, M. (1996). Effect of Passive Smoking on Frequency of Respiratory Illnesses

- and Serum Immunoglobulin-E and Interleukin-4 (IL4) Concentrations in Exposed Pupils. *J Trop Pediatr*, 42(3), 166–169.
111. Heeschen, C. Jang, J.J. Weis, M. Pathak, A. Kaji, S. Hu, R.S. Tsao, P.S. Johnson, F.L. Cooke, J.P. (2001). Nicotine stimulates angiogenesis and promotes tumour growth and atherosclerosis. *Nat Med*, 7, 833–839.
 112. Zhang, J. Liu, Y. Shi, J. Larson, D.F. Watson, R.R. (2002). Side-stream cigarette smoke induces dose-response in systemic inflammatory cytokine production and oxidative stress. *Exp Biol Med (Maywood)*, 227(9), 823–829.
 113. Aicher, A. Heeschen, C. Mohaupt, M. Cooke, J.P. Zeiher, A.M. Dimmeler, S. (2003). Nicotine strongly activates dendritic cell-mediated immunity: potential role for progression of atherosclerotic lesions. *Circulation*, 107, 604–611.
 114. Castro, P. Legora-Machado, A. Cardilo-Reis, L. Valença, S. Porto, L.C. Walker, C. Zuany-Amorim, C. Koatz, V.L. (2004). Inhibition of interleukin-1beta reduces mouse lung inflammation induced by exposure to cigarette smoke. *Eur J Pharmacol*, 498(1–3), 279–286.
 115. Feleszko, W. Zawadzka-Krajewska, A. Matysiak, K. Lewandowska, D. Peradzyńska, J. Dinh, Q.T. Hamelmann, E. Groneberg, D.A. Kulus, M. (2006). Parental tobacco smoking is associated with augmented IL-13 secretion in children with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 117(1), 97–102.
 116. Yuan, H. Wong, L.S. Bhattacharya, M. Ma, C. Zafarani, M. Yao, M. Schneider, M. Pitas, R.E. Martins-Green, M. (2007). The effects of second-hand smoke on biological processes important in atherogenesis. *BMC Cardiovascular Disorders*, 7, 1–16.

117. Zhang, C. Cai, S. Chen, P. Chen, J. Wu, J. Wu, S. Zhou, R. (2008). Inhibition of tumor necrosis factor- α reduces alveolar septal cell apoptosis in passive smoking rats. *Chin Med J*, 121(7), 597–601.
118. Flouris, A.D. Metsios, G.S. Jamurtas, A.Z. Koutedakis Y. (2008). Sexual dimorphism in the acute effects of secondhand smoke on thyroid hormone secretion, inflammatory markers and vascular function. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 294, E456–E462.
119. Flouris, A.D. Metsios, G.S. Carrillo, A.E. Jamurtas, A.Z. Gourgoulisanis, K. Kiropoulos, T. Tzatzarakis, M.N. Tsatsakis, A.M. Koutedakis, Y. (2009). Acute and short-term effects of second hand smoke on lung function and cytokine production. *Am J Respir Crit Care Med*, 179(11), 1029–1033.
120. Zou, N. Hong, J. Dai, Q. (2009). Passive cigarette smoking induces inflammatory injury in human arterial walls. *Chin Med J*, 122(4), 444–448.
121. Jefferis, B.J. Lowe, G.D. Welsh, P. Rumley, A. Lawlor, D.A. Ebrahim, S. Carson, C. Doig, M. Feyerabend, C. McMeekin, L. Wannamethee, S.G. Cook, D.G. Whincup, P.H. (2010). Second hand smoke (SHS) exposure is associated with circulating markers of inflammation and endothelial function in adult men and women. *Atherosclerosis*, 208(2), 550–556.
122. Chiu, Y.H. Spiegelman, D. Dockery, D.W. Garshick, E. Hammond, S.K. Smith, T.J. Hart, J.E. Laden, F. (2011). Second hand smoke exposure and inflammatory markers in non-smokers in the trucking industry. *Environ Health Perspect*, 119(9), 1294–1300.
123. Merghani, T.H. Saeed, A. Alawad, A. (2012). Changes in plasma IL4, TNF α and CRP in response to regular passive smoking at home among healthy school children in Khartoum, Sudan. *African Health Sciences*, 12(1), 41–47.

124. Wilson, K.M. Wesgate, S.C. Pier, J. Weis, E. Love, T. Evans, K. Chhibber, A. (2012). Secondhand smoke exposure and serum cytokine levels in healthy children. *Cytokine*, 60(1), 34–37.

(Άμεσες επιπτώσεις ενεργητικού και παθητικού καπνίσματος ΗΤ στις κυτταροκίνες)

125. Etter, J.F. (2010). Electronic cigarettes: a survey of users. *BMC PublicHealth*, 10, 231.
126. Etter, J.F. Bullen, C. (2011). Electronic cigarette: users profile, utilization, satisfaction and perceived efficacy. *Addiction*, 106, 2017–2028.
127. Foulds, J. Veldheer, S. Berg, A. (2011) Electronic cigarettes (e-cigs): views of aficionados and clinical/public health perspectives. *Int J Clin Pract*, 65, 1037–1042.
128. Polosa, R. Caponnetto, P. Morjaria, J.B. Papale, G. Campagna, D. Russo, C. Effect of an electronic nicotine delivery device (e-cigarette) on smoking reduction and cessation: a prospective 6-month pilot study. *BMC PublicHealth*, 11, 786.
129. Goniewicz, M.L. Lingas, E.O. Hajek, P. (2013). Patterns of electronic cigarette use and user beliefs about their safety and benefits: an Internet survey. *Drug Alcohol Rev*, 32, 133–140.
130. Farsalinos, K.E. Romagna, G. Tsiapras, D. Kyrzopoulos, S. Voudris, V. (2013). Evaluating nicotine levels selection and patterns of electronic cigarette use in a group of “vapers” who had achieved complete substitution of smoking. *Subst Abuse*, 7, 139–146.
131. Choi, K. Fabian, L. Mottey, N. Corbett, A. Forster, J. (2012). Young adults’ favourable perceptions of snus, dissolvable tobacco products, and electronic cigarettes: findings from a focus group study. *Am J Public Health*, 102, 2088–2093.
132. Hua, M. Alfi, M. Talbot, P. (2013). Health-related effects reported by electronic cigarette users in online forums. *J Med Internet Res*, 15, e59.

133. McCauley, L. Markin, C. Hosmer, D. (2012). An unexpected consequence of electronic cigarette use. *Chest*, 141, 1110–1113.
134. Vardavas, C.I. Anagnostopoulos, N. Kougias, M. Evangelopoulou, V. Connolly, G.N. Behrakis, P. K. (2012). Short-term pulmonary effects of using an electronic cigarette: impact on respiratory flow resistance, impedance, and exhaled nitric oxide. *Chest*, 141, 1400–1406.
135. Vansickel, A. R. Cobb, C. O. Weaver, M. F. Eissenberg, T. E. (2010). A clinical laboratory model for evaluating the acute effects of electronic “cigarettes”: nicotine delivery profile and cardiovascular and subjective effects. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 19(8), 1945–1953.
136. Bullen, C. McRobbie, H. Thornley, S. Glover, M. Lin, R. Laugesen, M. (2010). Effect of an electronic nicotine delivery device (e cigarette) on desire to smoke and withdrawal, user preferences and nicotine delivery: randomised cross-over trial. *Tob Control*, 19(2), 98–103.
137. Etter, J. F. Bullen, C. Flouris, A. D. Laugesen, M. Eissenberg, T. (2011). Electronic nicotine delivery systems: a research agenda. *Tob Control*, 20(3), 243–248.
138. Lee, S. Kimm, H. Yun, J. E. Jee, S. H. (2011). Public Health Challenges of Electronic Cigarettes in South Korea. *J Prev Med Public Health*, 44(6), 235–241.
139. McAuley, T. R. Hopke, P.K. Zhao, J. Babaian, S. (2012). Comparison of the effects of e-cigarette vapor and cigarette smoke on indoor air quality. *Inhal Toxicol*, 24(12), 850–857.
140. Caponnetto, P. Campagna, D. Papale, G. Russo, C. Polosa, R. (2012). The emerging phenomenon of electronic cigarettes. *Expert Rev Respir Med*, 6(1), 63–74.
141. Caponnetto, P. Campagna, D. Cibella, F. Morjaria, J. B. Caruso, M. Russo, C. Polosa, R. (2013). Efficiency and Safety of an eElectronic cigAreTte (ECLAT) as

- Tobacco Cigarettes Substitute: A Prospective 12-Month Randomized Control Design Study. *PLoS ONE*, 8(6), e66317.
142. Williams, M. Villarreal, A. Bozhilov, K. Lin, S. Talbot, P. (2013). Metal and Silicate Particles Including Nanoparticles Are Present in Electronic Cigarette Cartomizer Fluid and Aerosol. *PLoS ONE*, 8(3), e57987.
 143. Romagna, G. Alliffranchini, E. Bocchietto, E. Todeschi, S. Esposito, M. Farsalinos, K. E. (2013). Cytotoxicity evaluation of electronic cigarette vapor extract on cultured mammalian fibroblasts (ClearStream-LIFE): comparison with tobacco cigarette smoke extract. *Inhal Toxicol*, 25(6), 354–361.
 144. Burstyn, I. (2014). Peering through the mist: systematic review of what the chemistry of contaminants in electronic cigarettes tells us about health risks. *BMC Public Health*, 14, 18.
 145. Callahan-Lyon, P. (2014). Electronic cigarettes: human health effects. *Tob Control*, 23, ii36–ii40.
 146. Flouris, A. D. Poulitaniti, K. P. Chorti, M.S. Jamurtas, A. Z. Kouretas, D. Owolabi, E. O. Tzatzarakis, M. N. Tsatsakis, A. M. Koutedakis, Y. (2012). Acute effects of electronic and tobacco cigarette smoking on complete blood count. *Food Chem Toxicol*, 50(10), 3600–3603.
 147. Flouris, A. D. Chorti, M. S. Poulitaniti, K. P. Jamurtas, A. Z. Kostikas, K. Tzatzarakis, M. N. Wallace Hayes, A. Tsatsakis, A. M. Koutedakis, Y. (2013). Acute impact of active and passive electronic cigarette smoking on serum cotinine and lung function. *Inhal Toxicol*, 25(2), 91–101.
 148. Czogala, J. Goniewicz, M. L. Fidelus, B. Zielinska-Danch, W. Travers, M. J. Sobczak, A. (2013). Secondhand exposure to vapors from electronic cigarettes. *Nicotine Tob Res*, 11. [Epub ahead of print]

149. Schripp, T. Markewitz, D. Uhde, E. Salthammer, T. (2013). Does e-cigarette consumption cause passive vaping? *Indoor Air*, 23(1), 25–31.